



Egészség-gazdaságtani és
Egészségügyi Technológiaelemzési
Kutatóközpont

HUNHTA

A certolizumab pegol kezelés rheumatoid arthritisben, irodalmi áttekintés és egészség- gazdaságtani elemzés

**Szerkesztette:
Brodszky Valentin**

Brodszky Valentin (szerk.):
A certolizumab pegol kezelés rheumatoid arthritisben;
irodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani vizsgálat

Szerzők:

Brodszky Valentin
Érsek Katalin
Gulácsi László
Péntek Márta

Szakmai lektorok:

Dr. Czirják László, Dr. Géher Pál, Dr. Hodinka László, Dr. Poór Gyula, Dr. Szekanecz Zoltán

ISBN 978-963-503-448-2

Kiadó:

Budapesti Corvinus Egyetem Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési
Kutatóközpont, Budapest, 2011.
1093 Budapest, Fővám tér 8.
Tel.: +36 1 482-5147; Fax: +36 1 482-5033
E-mail: hunhta@gmail.com; Honlap: <http://hecon.uni-corvinus.hu/>
Kiadásért felel: Dr. Gulácsi László

A certolizumab pegol kezelés rheumatoid arthritisben, irodalmi áttekintés és egészség- gazdaságtani elemzés

**Budapesti Corvinus Egyetem
Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi
Technológiaelemzési Kutatóközpont**



Technológiaelemzési jelentés

A tanulmány az UCB Magyarország Kft. felkérésére és támogatásával készült.

Szerkesztő

Brodzky Valentin dr. – egyetemi adjunktus, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Szerzők

Brodzky Valentin dr. – egyetemi adjunktus, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Érsek Katalin - Ph.D. hallgató, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Gulácsi László dr. Ph.D. Habil. – egyetemi docens, kutatóközpontvezető, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Péntek Márta dr. Ph.D. – reumatológus-fizioterápiás szakorvos, főorvos, Pest Megyei Flór Ferenc Kórház, Kistarcsa; egyetemi adjunktus, Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont, Közzolgálati Tanszék, Budapesti Corvinus Egyetem

Szakmai lektorok

Prof. Czirják László dr., igazgató, Pécsi Tudományegyetem Általános Orvosi Kar
Immunológiai és Reumatológiai Klinika, Pécs

Prof. Géher Pál dr. – osztályvezető főorvos, I. Reumatológiai osztály, Budai Irgalmasrendi
Kórház, Budapest

Hodinka László dr. – osztályvezető főorvos, II. Reumatológiai Osztály, ORFI, Budapest

Prof. Poór Gyula dr., főigazgató főorvos, Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet,
Budapest

Prof. Szekanecz Zoltán dr., tanszékvezető egyetemi tanár, Debreceni Egyetem és
Egészségtudományi Centrum, Belgyógyászati Intézet, Reumatológiai Tanszék, Debrecen

Köszönetnyilvánítás

A tanulmány szerzői köszönetet mondanak a szakmai konzulenseknek, hozzászólásaikért és értékes javaslataikért.

Érdekütközések

A technológiaelemzési jelentés szerzőinek munkáját, a tanulmány megírását az UCB Magyarország Kft. finanszírozta. A jelentés szerzői megelőzően is számos esetben végeztek különböző területeken kutatómunkát mind kormányzati intézmények, mind a versenyszféra különböző cégeinek felkérése alapján.

A vizsgálat lezárása

A vizsgálat 2009. októberben zárult.

TARTALOMJEGYZÉK

1	Táblázatok és ábrák jegyzéke	8
2	Rövidítések	11
3	Összefoglalás	13
4	<i>A rheumatoid arthritis epidemiológiája és betegség-terhe, a biológiai gyógyszerek felhasználása (Péntek Márta)</i>	18
4.1	A betegség bemutatása.....	18
4.1.1	A rheumatoid arthritis (RA) főbb klinikai jellemzői	18
4.1.2	Epidemiológia, demográfiai jellemzők	19
4.1.3	A betegség lefolyása, kísérőbetegségek, mortalitás	22
4.1.4	A betegségben alkalmazott mércék	23
4.2	Terápiás lehetőségek.....	24
4.2.1	A nem biológiai betegségmódosító terápia szakmai protokollja	26
4.2.2	A biológiai terápiák szakmai protokollja	27
4.3	RA-val összefüggő betegségteher	30
4.4	Biológiai gyógyszerek felhasználása	33
4.5	A technológia bemutatása	35
4.6	Célkitűzés.....	35
5	<i>A certolizumab pegol hatásossága és biztonságossága rheumatoid arthritisben (Gulácsi László, Érsek Katalin, Péntek Márta, Brodszky Valentin)</i>	36
5.1	Módszer.....	36
5.1.1	Összehasonlítás: indikáció és komparátorok.....	36
5.1.2	Irodalomkutatás	37
5.1.3	Beválogatási feltételek	38
5.1.4	Adatgyűjtés	38
5.1.5	Metaanalízis	39
5.2	Eredmények.....	41
5.2.1	Klinikai hatásosság találatainak kiválogatása - certolizumab pegol.....	41
5.2.2	A certolizumab pegol RCT-k bemutatása RA-ban.....	41
5.2.3	Klinikai hatásosság találatainak beválogatása – komparátorok.....	47
5.2.4	A biológiai terápiák eredményeinek metaanalízise	49
5.2.5	Érzékenység vizsgálat	57
5.3	Következtetések.....	61
6	<i>A rheumatoid arthritis elsővonalbeli biológiai terápiái (adalimumab, certolizumab pegol, etanercept, golimumab, infliximab és tocilizumab) – az egészség-gazdaságtani szakirodalom áttekintése és értékelése (Brodszky Valentin).....</i>	62
6.1	Módszer.....	62
6.2	Eredmények.....	63
6.2.1	Certolizumab pegol	63
6.2.2	Komparátorok	63
6.2.3	Az egészség-gazdaságtani vizsgálatok fő jellemzői és eredményei	63
6.3	Következtetések.....	70
7	<i>A certolizumab pegol elsődleges egészség-gazdaságtani értékelése rheumatoid arthritisben (Brodszky Valentin).....</i>	72

7.1	Módszer.....	72
7.1.1	Elemzési technika.....	72
7.1.2	Komparátorok	73
7.1.3	Hatásosság.....	73
7.1.4	Költségszámítás.....	74
7.2	Eredmények.....	80
7.3	Következtetések.....	82
8	<i>A certolizumab pegol rheumatoid arthritis indikációban történő társadalombiztosítási befogadásának költségvetési hatás-elemzése (Gulácsi László).....</i>	84
9	Irodalom.....	86
10	Mellékletek.....	95
10.1	A rheumatoid arthritis megbetegedés diagnosztikus kritériumai, az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériumai, ACR 1987	95
10.2	RA incidencia és prevalencia irodalmi áttekintés	96
10.3	Betegség-aktivitási mércék	99
10.4	Funkcionális állapot mérése.....	100
10.5	Radiológiai mércék	101
10.6	A betegség javulásának mérése.....	103
10.7	A certolizumab pegol komparátor gyógyszerek (BRMD): adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab és golimumab.....	107
10.8	RCT-k keresésére használt keresési stratégiák	116
10.9	A vizsgálatok értékelésének módszer Jadad szerint	119
10.10	A randomizált klinikai vizsgálatok kiválogatása és kizárása	120
10.11	A beválogatott komparátor vizsgálatok fő jellemzői.....	145
10.12	A biológiai terápiák metaanalízisének eredményei	152
10.13	A közgazdasági elemzések keresési stratégiája	165
10.14	Az egészség-gazdaságtani szakirodalmi keresés során beválogatásra ill. kizárásra került hivatkozások, Medline keresés	166

1 TÁBLÁZATOK ÉS ÁBRÁK JEGYZÉKE

Táblázatok

1. Táblázat Háziorvosi szolgálathoz bejelentkezett, 19 éves és idősebb, RA diagnózissal (BNO kód: M05, M06) jelentett betegek száma 1999-2007 között.....	20
2. Táblázat Háziorvosi szolgálathoz bejelentkezett, 19 éves és idősebb, RA diagnózissal (BNO kód: M05, M06) jelentett betegek száma és prevalenciája 2005-ben.....	21
3. Táblázat Magyarországi RA-s betegek egészségi állapota (EQ-5D) és betegséggel összefüggő költsége betegség stádiumonként (HAQ), 2004 ⁸³	31
4. Táblázat Azonos négy szintű ötjegyű ATC kóddal (L04AC Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors) rendelkező készítmények	37
5. Táblázat A certolizumab pegol RCT-k fő jellemzőinek összefoglalása	44
6. Táblázat A betegek jellemzői a vizsgálat kezdetekor, a beválogatott randomizált kontrollált vizsgálatokban	45
7. Táblázat: A metaanalízisbe beválogatott vizsgálatok, terápiás áganként.....	50
8. Táblázat: A certolizumab pegol 200 mg + MTX vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel, DMARD elégtelenséget követően.....	51
9. Táblázat A biológiai terápiák egészség-gazdaságtani értékeléseinek eredményei	66
10. Táblázat TNF-alfa gátló kezelések: kiszerezés, fogyasztói ár, adagolás és gyógyszerköltségek	74
11. Táblázat Az infúzió beadásakor elszámolt járóbeteg tevékenységek; ezeknek pontértéke és költsége 2009-ben	77
12. Táblázat A TNF-alfa gátló kezelések biztonsági ellenőrzésnek feladatai a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium irányelve alapján.....	78
13. Táblázat A methotrexat kezelés éves költsége*	79
14. Táblázat A TNF-alfa gátló kezelések költsége	81
15. Táblázat A TNF-alfa gátlók becsült piaci részesedése.....	84
16. Táblázat Költségvetési hatás	85
17. Táblázat Az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériumai, ACR 1987/95	
18. táblázat RA incidencia az 1987-ben módosított ACR kritériumok alapján (beteg/10 000 lakos)	96
19. táblázat RA prevalencia az 1987-ben módosított ACR kritériumok alapján (beteg/10 000 lakos)	97
20. Táblázat Az EULAR javulási kritérium rendszer	104
21. Táblázat A tocilizumab RA-vizsgálatok fő jellemzőinek összefoglalása	145
22. Táblázat A golimumab RA-vizsgálatok fő jellemzőinek összefoglalása.....	146
23. Táblázat Az infliximab vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség	147
24. Táblázat Az adalimumab vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség	149
25. Táblázat Az etanercept vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség	151
26. Táblázat: A tocilizumab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel.....	152
27. Táblázat: A tocilizumab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel.....	153

28. Táblázat: Az adalimumab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel.....	154
29. Táblázat: Az etanercept vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel.....	154
30. Táblázat: Az infliximab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel.....	155
31. Táblázat: A biológiai szerek + MTX hatásosságának metaanalízise ACR20 végpont alapján, DMARD elégtelenség után.....	156
32. Táblázat A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise ACR50 végpont alapján, DMARD elégtelenség után.....	157
33. Táblázat: A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise ACR70 végpont alapján, DMARD elégtelenség után.....	158
34. Táblázat Összes visszavonás	159
35. Táblázat Nem-kívánt esemény miatti visszavonás.....	160
36. Táblázat Hatástalanság miatti visszavonás.....	161
37. Táblázat Nem-kívánt események gyakorisága	162
38. Táblázat Súlyos nem-kívánt események gyakorisága*	163
39. Táblázat Súlyos fertőzések gyakorisága.....	164

Ábrák

1. ábra RA-val összefüggő költségek betegség-stádiumonként Magyarországon és Svédországban, 2004 ^{67, 83}	32
2. ábra: ACR válaszok aránya szerinti indirekt összehasonlítás kombinált terápiában, elégtelen DMARD kezelés után, relatív haszon alapján.....	53
3. ábra ACR válaszok aránya szerinti indirekt összehasonlítás kombinált terápiában, elégtelen DMARD kezelés után, relatív különbség alapján	54
4. ábra Tolerálhatósági végpontok indirekt összehasonlítása*	56
5. ábra Biztonsági végpontok indirekt összehasonlítása	57
6. ábra A súlyos nem-kívánt események gyakorisága a metaanalízisbe bevont vizsgálatok aktív ágain	59
7. ábra A súlyos fertőzések gyakorisága a metaanalízisbe bevont vizsgálatok aktív ágain.....	59
8. ábra A certolizumab pegol biztonsági végpontjainak betegévek szerinti összehasonlítása a komparátor biológiai kezelésekkel	60

2 RÖVIDÍTÉSEK

ABT	Abatacept
ACE	Actemra Cost-effectiveness Modell (Actemra költség-hatékonysági modell)
ACR	American College of Rheumatology
ADA	Adalimumab
Anti-CCP	Ciklikus Citrullinált Peptid ellenes Antitest
ATC	Anatomic, Therapeutic, Chemical Classification
AUC	Area Under Curve (görbe alatti terület)
AZA	Azathioprin
BNO	Betegségek Nemzetközi Osztályozása
BRMD	Biological Response Modifying Drug (biológiai válaszmódosító gyógyszer)
CDAI	Clinical disease activity score (klinikai betegségaktivitás index)
CI	Confidence Interval (konfidencia intervallum)
CPH	Cyclophosphamid
CQ	Chloroquin
CRP	C-reaktív protein
CZP	Certolizumab pegol
CsA	Ciklosporin A
DAS28	Disease Activity Score (betegség-aktivitási index, 28 ízület értékelésével)
DMARD	Disease Modifying Antirheumatic Drug (betegségmódosító antireumatikus gyógyszer)
DMARD-IR	Disease Modifying Antirheumatic Drug inadequate responder
EMA	European Medicines Agency (Európai Gyógyszerhatóság)
EQ-5D	Egészségi állapot kérdőív (régebbi nevén EuroQol)
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate (vörösvérsejt-süllyedés)
ETN	Etanercept
EULAR	European League Against Rheumatism (Európai Reumaellenes Liga)
FDA	Food and Drug Administration
GOL	Golimumab
HAQ-DI	Health Assessment Questionnaire-Disability Index (funkcionális állapot index)
ICER	Incremental cost-effectiveness ratio (inkrementális költséghatékonysági ráta)
IL-6	Interleukin-6

INF	Infliximab
ISM	Individual sampling model
LEF	Leflunomid
MDA	Minimal Disease Activity (minimális betegség-aktivitás)
M-H	Mantel-Hanszel statisztikai próba
MNB	Magyar Nemzeti Bank
mTSS	Modified Total Sharp Score (módosított Sharp érték)
MTX	Methotrexat
NNT	Number Needed to Treat
OEP	Országos Egészségbiztosítási Pénztár
OMERACT	Outcome Measures in Rheumatology
ORFI	Országos Reumatológiai és Fizioterápiás Intézet
QALY	Quality Adjusted Life Year (életminőséggel korrigált életév)
QoL	Quality of Life (életminőség)
RA	Rheumatoid arthritis
RAQoL	Rheumatoid Arthritis Quality of Life Questionnaire (RA életminőség kérdőív)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomizált kontrollált vizsgálat)
RD	Relative distance (relatív különbség)
RR	Relativ ratio (relatív arány)
RTX	Rituximab
SDAI	Simplified Disease Activity Score (egyszerűsített betegség-aktivitási index)
SEs	Standard errors (standard hibák)
SF-36	Short Form (36) Health Survey
SSZ	Sulfasalazin
TCZ	Tocilizumab
tDMARD	Traditional Disease Modifying Antirheumatic Drug (hagyományos DMARD)
TNF-alfa	Tumor nekrosis faktor-alfa
TNF-IR	Tumour necrosis-alpha inhibitor inadequate responder
VAS	Vizuális Analóg Skála
VBA	Visual Basic Application
We	Vörösvérsejt-süllyedés (Westergreen, lásd még ESR)
WMD	Weighted Mean Difference (súlyozott átlagos különbség)

3 ÖSSZEFOGLALÁS



Egészség-gazdaságtani és
Egészségügyi Technológiaelemzési
Kutatóközpont

HUNHTA

RÖVID ÖSSZEFOGLALÁS 2009. október

A certolizumab pegol kezelés rheumatoid arthritisben, irodalmi áttekintés és egészség-gazdaságtani elemzés

Technológia: Certolizumab pegol (Cimzia®) amely 2009 október 1. óta rendelkezik OGYI engedéllyel.

Betegség: Rheumatoid arthritis (RA).

Téma: A certolizumab pegol klinikai hatásosságának és költség-hatékonyságának vizsgálata, és más, a rheumatoid arthritis betegség kezelésére azonos indikációval hazánkban is regisztrált – infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), tocilizumab (RoActemra) – illetve az Európai Gyógyszerügynökség által pozitív elbírálással rendelkező biológiai válaszmódosító terápiákkal – golimumab (Simponi) – való összehasonlítása.

Módszer: Szisztematikus irodalomkeresés és elemzés, valamint a rendelkezésre álló randomizált kontrollált vizsgálatok (RCT) azonosításra és metaanalízise, az egészség-gazdaságtani szakirodalom áttekintése, valamint egészség-gazdaságtani elemzés. Az alkalmazott egészség-gazdaságtani elemzés a költség-minimalizálás vizsgálat.

Eredmények: A nem-biológiai DMARD kezelés intolerabilitása vagy elégtelen hatásossága után a certolizumab pegol adását jó minőségű tudományos bizonyítékok támasztják alá. A certolizumab pegol klinikai hatásossága és biztonságossága nem tér el szignifikánsan a más TNF-alfa gátlóktól DMARD-ok után adva. Az RCT-k alapján, klinikailag releváns elsődleges (ACR20) és másodlagos végpontokban (DAS, HAQ) a metaanalízis eredménye alapján felmerül az a lehetőség, hogy a certolizumab pegol klinikai hatásossága jobb, mint a komparátor TNF-alfa gátlóké. Ezen feltételezés bizonyításához azonban további bizonyítékok szükségesek.

A certolizumab pegol OEP befogadása után, az összes TNF-alfa gátló terápia betegszáma várhatóan megfelel az OEP által előrejelzett értéknek, az eddigi három TNF-alfa gátló választási lehetőség négyre bővül. Az azonos indikáció miatt az OEP által jelzett betegszám várhatóan nem változik a certolizumab pegol befogadásával. Mivel a szer éves terápiás költsége a másik három TNF-alfa gátló szerhez hasonlítva csak kis mértékben magasabb, ezért számottevő költségvetési hatás nem várható.

Döntéshozatali konzekvenciák:

A certolizumab pegol a rheumatoid arthritis klinikailag igazoltan hatásos terápiája. Az RA gyógyszeres kezelése során valamennyi vizsgált végpontban jelentős javulás volt megfigyelhető.

Indikáció: A certolizumab (Cimzia®) adása DMARD után hasonlóan mint a többi TNF-alfa gátlók (klinikai hatásossága, költség-hatékonysága, és költségvetési hatása nagyon hasonló). Klinikai és egészség-gazdaságtani hasonlósága alapján feltételezhető, hogy az új biológiai betegek azonos arányban oszlanak meg a TNF-alfa gátlók között.

Budapesti Corvinus Egyetem
Egészség-gazdaságtani és Egészségügyi Technológiaelemzési Kutatóközpont
1093 Budapest, Fővám tér 8., tel: +36 (1) 482 5147 fax: +36 (1) 482 5033,
web: <http://hecon.uni-corvinus.hu>

**Certolizumab pegol in patients with rheumatoid arthritis:
systematic review and health economic evaluation**

Technology: Certolizumab pegol (Cimzia®) has been registered in Hungary since October 1st, 2009

Conditions: Rheumatoid arthritis (RA)

Issue: To assess the clinical efficacy and cost-effectiveness of certolizumab pegol and compare with other biological drugs for the first line treatment of RA in Hungary.

Methods: Systematic literature search for RCTs of certolizumab pegol (Cimzia), infliximab (Remicade), etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira) and tocilizumab (RoActemra) and golimumab (Simponi) was performed, metaanalysis on efficacy and safety was settled up. Health economic analysis, namely cost-minimisation analysis was conducted.

Results: Scientific evidences confirm the clinical efficacy of the drugs involved. Efficacy of certolizumab pegol does not differ significantly from the other TNF-alpha inhibitors if administered after traditional DMARDs' failure. Both its efficacy and safety do not differ significantly from other TNF-alpha inhibitors. Superiority of certolizumab pegol at clinically important endpoints, primary (ACR20) secondary (DAS, HAQ) over comparators might be assumed based on the meta-analysis of the primary and secondary endpoints of relevant RCTs of the TNF-alpha inhibitors. However, this assumption have to be proved by further clinical data.

Implications for decision making:

Efficacy of certolizumab pegol for the treatment of RA has been established by clinical scientific evidences, significant improvement at all outcomes considered was confirmed.

Therapeutic indication: Administration of certolizumab pegol (Cimzia®) after traditional DMARDs is as recommended as the other TNF-alpha inhibitors (clinical efficacy, cost-effectiveness and budget impact are similar). Considering the likewise clinical and health-economic characteristics, it is presumable that RA patients starting biological will be distributed equally between TNF-alpha inhibitors.

Corvinus University of Budapest

Health Economics and Technology Assessment Research Centre

1093 Budapest, Fővám tér 8., tel: +36 (1) 482 5147 fax: +36 (1) 482 5033

web: <http://hecon.uni-corvinus.hu>

Vezetői összefoglaló

Gulácsi László

- Rheumatoid arthritis; definíció

A rheumatoid arthritis (RA) ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú, krónikus, szimmetrikus, erozív, progresszív sokízületi gyulladás, amely az ízületek destrukcióját okozza, és súlyos, ízületeken kívüli elváltozások is kísérik.

- Epidemiológia

A különböző hazai felmérések extrapolációja a 0,5%-os populáció szintű RA prevalencia valószínűségét támasztják alá, azaz megközelítőleg 50 000 fő lehet az RA betegek száma Magyarországon.

- Betegségteher

Az RA betegségterhe részben a megbetegedés közvetlen hatása, részben az RA-val összefüggő szövődmények fokozott rizikója miatt jelentkezik.

A betegek krónikus fájdalommal élnek, gyakori panasz a gyengeség, kimerültség, fogyás, a hangulati élet romlása. A páciensek működőképessége (funkcionalitása) súlyosan és gyorsan romlik, beleértve a munkaképességet is. Magyarországi keresztmetszeti felmérésünk alapján elmondható, hogy minden korcsoportban szignifikánsan alacsonyabb az RA-s betegek általános egészségi állapota, mint a hazai lakosságé. A betegség progressziója (ami a HAQ funkcionális index-el jól mérhető) szoros összefüggést mutat az általános egészségi állapot (EQ-5D) csökkenésével.

Az RA független rizikófaktor az osteoporotikus törések esetén. RA-ban fokozott az atherosclerosis, a kardiovaszkuláris megbetegedések prevalenciája és az ezzel összefüggésbe hozható halálozás az RA-val összefüggő halálozások mintegy harmadáért felelős. A betegséggel összefüggő standardizált mortalitási ráta 2,0 feletti, különösen a vaszkulitisszel járó formákban, valamint a tartós aktivitással (gyulladással) járó esetekben magas.

Súlyos, agresszív lefolyású RA-ban a haematológiai malformációk gyakrabban fordulnak elő, mint az átlag populációban.

- Terápia

Az RA megbetegedés a rendelkezésre álló terápiákkal (nem-biológiai betegségmódosító gyógyszerek, DMARD-ok; és biológiai válaszmódosító gyógyszerek, BRMD-k) eredményesen kezelhetők. A nemzetközi szakirodalom azonban azt is egyértelműen mutatja, hogy az egyes országokban élő RA betegek egészségi állapota a lehetséges beavatkozásokhoz való hozzáféréstől függően jelentősen eltér egymástól.

- klinikai hatásosság

A certolizumab pegol klinikai hatásosságát 3 jó minőségű RCT-ből származó tudományos bizonyítékok támasztják alá, amelyekbe összesen 1 821 beteget válogattak be.

- mellékhatás, tolerabilitás és compliance

A vizsgált biológiai szerek mellékhatás, tolerabilitás és compliance profiljában a rendelkezésre álló információk alapján nem mutatható ki lényeges különbség.

- Költség-hatékonyság

A DMARD kezeléshez viszonyított költség-hatékonyság (amikor azt feltételezzük, hogy a certolizumab pegol az egyetlen biológiai kezelés) valószínűleg megegyezik az OEP által már befogadott és támogatott TNF-alfa gátlók költség-hatékonyságával. Hiszen a jelenleg rendelkezésreálló RCT-k alapján nem mutatható ki szignifikáns eltérés a már befogadott szerek és a Cimzia között. A komparátorokkal összehasonlítva az éves gyógyszerköltség csak kis mértékben (kb. 140 000 Ft/év/beteg) haladja meg a már finanszírozott szerek költségét.

Az RCT-k alapján, klinikailag releváns elsődleges (ACR20) és másodlagos végpontokban (DAS, HAQ) a metaanalízis eredménye alapján felmerül az a lehetőség, hogy a certolizumab pegol klinikai hatásossága jobb, mint a komparátor TNF-alfa gátlóké. Ezen feltételezés bizonyításához azonban további bizonyítékok szükségesek. Ha ez bebizonyosodna, akkor felmerül a certolizumab pegol esetén a jobb költség-hatékonyság lehetősége. Ebben az esetben a jelen tanulmányban használt költség-minimalizálási elemzés helyett költség-hasznosság elemzés végzendő.

Jelenleg a nem biológiai DMARD kezelés után infliximab, etanercept, adalimumab, tocilizumab biológiai terápia adható. A golimumab pozitív elbírálást kapott az Európai Gyógyszergynökségnél, regisztrációja a közeljövőben várható. Azonban a tocilizumab (és golimumab) kezelést nem finanszírozza a társadalombiztosítás. Ezért a költség-minimalizálási elemzésbe a tocilizumab és a golimumab szereket nem vontuk be.

Ebben az indikációban a DMARD kezeléshez képest a QALY nyereség azonos lehet, mint a komparátoroké. A költségek gyakorlatilag azonosak a más, már támogatott TNF-alfa gátlókéval.

- A certolizumab pegol cél-populációjának nagysága és a költségvetési hatás

A certolizumab pegol kezelésben részesülő betegek száma becslésünk szerint nem növeli meg a jelenleg újonnan TNF-alfa gátló terápiára kerülő betegek számát, annyi várható csak, hogy az eddigi három terápiás lehetőség helyett négy terápiás – lényegében teljesen azonos indikációkkal és kontraindikációkkal rendelkező – lehetőség fog a kezelőorvos rendelkezésére állni. Ugyanis a jelenlegi volumenkorlát a teljes biológiai piacra vonatkozik¹, ezért egy új szer belépésekor csak a piaci arányok változnak.

A költségvetési hatásról elmondható, hogy a certolizumab pegol OEP általi befogadásától kis mértékű növekedés várható (60 mFt az első, és 130 mFt a második évben).

¹ Kozma P.O., Nádudvari N, Szabó M., Berta G., Dankó D., Molnár M., P., Az autoimmun gyulladásos kórképek biológiai terápiái az ártámogatási rendszerben, OEP, 2009. augusztus 31. Budapest

4 A RHEUMATOID ARTHRITIS EPIDEMIOLÓGIÁJA ÉS BETEGSÉG-TERHE, A BIOLÓGIAI GYÓGYSZEREK FELHASZNÁLÁSA (PÉNTEK MÁRTA)

4.1 A betegség bemutatása

4.1.1 A rheumatoid arthritis (RA) főbb klinikai jellemzői

A rheumatoid arthritis (RA) ismeretlen eredetű, autoimmun patomechanizmusú, krónikus, szimmetrikus, erozív, progresszív sokízületi gyulladás, amely az ízületek destrukcióját okozza, és súlyos, ízületeken kívüli elváltozások is kísérhetik¹¹³.

Az RA kialakulásában jelenlegi ismereteink szerint mintegy 40%-ban környezeti és egyéb nem genetikai tényezők felelősek. A betegség polygénis öröklésmentet mutat, a betegség fellépte, a progresszivitás, a lefolyás, a terápiára adott válasz szempontjából a betegek különbözőek, mely háttérben genetikai heterogenitás is kimutatható. Meghatározott genetikai tényezők hajlamosító, mások védő szereppel bírnak a betegség kialakulásában¹⁰¹. A környezeti és táplálkozási faktorok közül a legtöbbnek etiológiai jelentősége nem bizonyított, a hormonális és nemi tényezők azonban etiológiai szereppel bírhatnak^{12, 42}.

RA betegségben különböző kiváltó tényezők - genetikai hajlam, környezeti tényezők, autoimmun mechanizmusok - aspecifikus ízületi gyulladást indítanak el, amely megfelelő terápia hiányában az ízületi porc, a porc alatti csont illetve az ízület súlyos károsodásához vezet. Általában a kéz és láb kisízületeit támadja meg, de minden ízület érintett lehet és a belszervi tünetek is arra utalnak, hogy az RA az egész szervezetet érintő megbetegedés. Jellemző a lappangó sokízületi érintettséggel járó kezdet, de indulhat akut formában is egy vagy néhány ízület gyulladásával is.

Jellegzetes az 1 óránál hosszabb reggeli ízületi merevség, az érintett ízületek duzzanata, nyomásérzékenysége, fájdalma és a következményes mozgáskorlátozottság. A betegség hosszas fennállásával az ízületek jellegzetesen torzulnak. A betegek krónikus fájdalommal élnek, gyakori panasz a gyengeség, kimerültség, fogyás, a hangulati élet romlása⁸⁶. A páciensek funkcionálitása súlyosan és gyorsan romlik, beleértve a munkaképességet is^{29, 142}.

Az RA diagnózis felállítása

A diagnózis klinikai tünetek, laboratóriumi és radiológiai vizsgálatok alapján állítható fel. Az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology, ACR) kritériumrendszerének 1987-ben módosított változata az elfogadott a diagnózis felállításához. (10.1 Melléklet)

4.1.2 Epidemiológia, demográfiai jellemzők

Nemzetközi kitekintés

Alamanos és mtsai szisztematikus irodalomkeresést végeztek 1988 január és 2005 december közötti időszakra vonatkozóan, az 1987-ben módosított Amerikai Reumatológiai Kollégium (ACR) diagnosztikus kritériumainak megfelelő (felnőttkori) RA betegségre vonatkozó incidencia és prevalencia közleményekre a Medline orvosi adatbázisban⁸. Az RA incidencia 1000 lakosra számítva 0,1-0,5 közötti volt, a prevalencia pedig 1,8-10,7/1000 lakos. (A vizsgált korcsoportok azonban nem voltak teljesen azonosak, prevalenciára vonatkozóan a legtöbb tanulmány a ≥ 16 éveseket értékelte, de volt 20-70 éves illetve 20-79 éves korcsoportra vonatkozó vizsgálat is). (10.2 Melléklet)

Azóta megjelent tanulmányok Görögországban (2006) a felnőtt lakosságban 0,68% prevalencia értéket közöltek, legmagasabb az 50-59 éves korcsoportban volt¹¹. A Cseh Köztársaságban (2006) a felnőtt lakosság körében 0,61% volt az RA prevalencia egy 2002-2003-as felmérés szerint⁵¹. Litvániában (2008) a 18 éves és idősebb lakosságban 0,55% RA prevalencia adatot találtak⁷.

Ezen irodalmi adatok alapján az európai országok lakosságának megközelítőleg átlag 0,5%-át érinti az RA, a jellemző nő/férfi arány = 3:1 - 4:1.

Magyarországi epidemiológia

A hazai RA prevalencia Lepp-Gazdag és munkatársai felmérése alapján 0,5%⁷⁷. Kiss és munkatársai a dél-dunántúli 14-65 éves lakosságra jellemző populációban 0,37%-os prevalenciát mértek⁶³. Ezen eredmény extrapolációja is a 0,5%-os populáció szintű RA prevalencia valószínűségét támasztja alá, azaz megközelítőleg 50 000 az RA betegek száma Magyarországon.

Az egészségügyi ellátásban megjelenő illetve a szakorvosi gondozásban részesülő RA betegek aránya azonban eltér az általános prevalencia adatoktól.

- Háziorvosi megjelenés

Az Országos Statisztikai Adatgyűjtési Program jelentése szerint a háziiorvosi szolgálathoz bejelentkezett, 19 éves és idősebb lakosok között az RA-s (Betegségek Nemzetközi Osztályozása, BNO kód: M05, M06) betegek száma 1999-ben 44 253, 2007-ben 49 843 volt. (<http://www.ksh.hu>)

1. Táblázat Háziiorvosi szolgálathoz bejelentkezett, 19 éves és idősebb, RA diagnózissal (BNO kód: M05, M06) jelentett betegek száma 1999-2007 között

Korcsoport	Nem	1999. év	2001. év	2003. év	2005. év	2007. év
Összesen	Összesen	44253	43486	39888	40500	49873
	Férfi	14823	14148	12644	12527	14886
	Nő	29430	29338	27244	27973	34987
19-24 éves	Összesen	427	367	289	258	360
25-34 éves	Összesen	1165	1183	1199	1158	1625
35-44 éves	Összesen	3786	3419	3064	2931	3392
45-54 éves	Összesen	7960	7989	7589	7472	9116
55-64 éves	Összesen	10234	10260	9539	9861	12559
65-74 éves	Összesen	11583	11220	10061	10180	11940
75 éves és idősebb	Összesen	9098	9048	8147	8640	10881

Forrás: <http://www.ksh.hu>

2. Táblázat Háziorvosi szolgálathoz bejelentkezett, 19 éves és idősebb, RA diagnózissal (BNO kód: M05, M06) jelentett betegek száma és prevalenciája 2005-ben²

	Korcsoport (év)							
	19-54	25-34	35-44	45-54	55-64	65-74	75-x	Összesen
Betegszám								
Nők	166	785	1985	5021	6619	6728	5694	26998
Férfiak	83	332	856	2216	2937	3090	2574	12088
Prevalencia (beteg/10000 lakos)								
Nők	4,2	10,0	30,6	64,2	98,9	123,5	123,7	62,9
Férfiak	2,0	4,1	13,2	30,8	53,3	86,8	115,5	32,4

Forrás: <http://www.ksh.hu>

A háziorvosi jelentések 2007-ben 49 873 RA betegek jelentettek a 19 éves és idősebb regisztrált páciensek közül, megközelítőleg 50-54%-uk volt munkaképes korú.

- Fekvő- és járóbeteg szakellátási adatok

Lepp-Gazdag és mtsai közlése szerint, az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisának elemzése alapján, 1999-ben 7810, míg 2000-ben 7993 beteget kezeltek RA diagnózissal a fekvőbeteg ellátásban (ápolási fődiagnózisként, szövődményként vagy kísérőbetegséggként jelentett M05, M06 BNO-val jelentett betegek száma)⁷⁷. Kétéves időtartamot vizsgálva (1999 és 2000; összesen 24 hónap) ugyanez 12 784 volt. A járóbeteg-ellátásban a BNO (M05-M06) kóddal jelentett betegek száma 1999-ben 30 996 fő, 2000-ben 30 841 fő volt, a két év alatt együttesen pedig 48 614 fő volt. A szakorvosi járóbeteg megjelenések 80%-a reumatológiai szakellátás volt.

Héjj és mtsai az Országos Egészségbiztosítási Pénztár (OEP) adatbázisának elemzése alapján 2004-ben a reumatológiai szakellátásban megjelent RA betegek száma 34 312 volt (csak a járóbeteg ellátásban 29 088, csak a fekvőbeteg ellátásban 1234, a járó- és fekvőbeteg ellátásban 3990 beteg)⁵². Két éves időtartamot vizsgálva (2004 és 2005; összesen 24 hónap) azonban már 50 848 RA beteg jelent meg a reumatológiai szakellátásban (csak a járóbeteg

² Az 1. Táblázat 2005-ös évre vonatkozó adatai nem egyeznek meg pontosan a 2. Táblázatban közölt adatokkal. A forrás idézése pontos, az idézett számok a forrásként szolgáló adatbázisban térnek el egymástól.

ellátásban 42 445, csak a fekvőbeteg ellátásban 1762, a járó- és fekvőbeteg ellátásban 6641 beteg).

- Szakorvosi gondozásban részesülő betegek

1999-2000-ben 17 000 RA beteg keresett fel reumatológus szakorvost évente több mint egy alkalommal (a 2 vizit/év a szakorvosi gondozás minimum feltételének tekinthető a betegségmódosító gyógyszerek felírási jogosultságának szabályozása alapján)⁷⁷.

A 2004-2005 évi OEP adatok alapján a betegek megközelítőleg 50%-a jelent meg a 2 év alatt évente legalább egyszer a reumatológiai szakellátásban⁵².

Az OEP gyógyszerforgalmi adatai alapján 2006-ban megközelítőleg 9600 betegév volt a két legjelentősebb nem biológiai betegségmódosító gyógyszer fogyása (leflunomid 20 mg/nap, methotrexat 15 mg/hét dózissal számolva) 90%-os egészségbiztosítási támogatással (<http://www.oep.hu>). Ha a betegek csak részben szedték be az egy évnyi gyógyszer mennyiséget, akkor ez az adag több beteg számára is elegendő lehet illetve ehhez hozzáadódik az egyéb hagyományos betegségmódosító gyógyszeres kezelésben (sulfasalazin, hydroxychloroquin, azathioprin) és a biológiai terápiában részesülő betegek száma. Ezek figyelembevételével feltételezhető, hogy a kezelt betegek száma ténylegesen magasabb, mint 9600, de mindenképp jelentősen elmarad a prevalencia adatok alapján számolt 50 000 betegszámtól.

Bár az epidemiológiai tanulmányok és az egészségbiztosítói adatbázis alapú elemzések módszertani bizonytalanságokat tartalmaznak, a rendelkezésre álló adatokat összegezve elmondhatjuk, hogy az RA betegek száma 50 000-re becsülhető Magyarországon, ebből a rendszeres szakorvosi gondozásban és betegségmódosító gyógyszeres kezelésben részesülők száma 15 000 – 20 000 fő.

4.1.3 A betegség lefolyása, kísérőbetegségek, mortalitás

Gyakori a hullámzó lefolyás, spontán fellángolások és tünetszegényebb időszakok váltogathatják egymást, miközben az ízületek fokozatos károsodása, funkciócsökkenése alakul ki.

A betegség korai fázisában a prognózist nehéz megjósolni. Magasabb akut fázis fehérje (C-reaktív protein - CRP, vörösvérsejt-süllyedés - We) szint, sok ízület egyidejű megbetegedése,

extraartikuláris manifesztációk, ízületi eróziók korai megjelenése, a ciklikus citrullinált peptid antitest (anti-CCP) megléte rosszabb radiológiai prognózisra utalnak^{35, 117, 122}.

RA-ban gyakoribbak az infekciók, a lymphoproliferatív betegségek^{97, 116}. Az RA független rizikófaktor az osteoporotikus törésekre, a gastrointestinális fekélyek gyakoribb előfordulása azonban inkább az RA kezelésében alkalmazott gyógyszerekkel hozható összefüggésbe⁸⁷.

A RA vaszkuláris betegség is, RA-ban fokozott az atherosclerosis¹¹⁸⁻¹²¹. A kardiovaszkuláris megbetegedések prevalenciája és az ezzel összefüggésben halálozás, az RA-val összefüggő halálozások mintegy harmadáért felelős^{56, 125, 143}. A betegséggel összefüggő standardizált mortalitási ráta 2,0 feletti, különösen a vaszkulitisszel járó formákban, valamint a tartós aktivitással (gyulladással) járó esetekben magas^{47, 96, 112}.

4.1.4 A betegségben alkalmazott mércék

Az RA-ban a betegség-aktivitás, a funkcionális károsodás, az egészségi állapot és a radiológiai károsodások mérésére számos mérce áll rendelkezésre^{13, 105}.

A betegség-aktivitás meghatározása a nyomásérzékeny és duzzadt ízületek száma, az akut fázis fehérjék szintje, a beteg és az orvos véleménye a betegség aktivitásáról (vizuális analóg skálán mérve) figyelembevételével történik. Több különböző standard számítási mód illetve mérce validálása történt meg (DAS28, SDAI, CDAI), A magyarországi Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja a terápia hatásosságának mérésére használandó egyik eszköznek ajánlja a DAS28-t⁷⁰. (10.3 Melléklet)

A funkcionális állapot egy két oldalas, egyszerű, önkitöltős kérdőívvel mérhető RA-ban (Health Assessment Questionnaire-Disability Index, HAQ-DI, a továbbiakban: HAQ)²⁶. A HAQ szoros összefüggést mutat a betegség progressziójával. (10.4 Melléklet)

Az ízületek radiológiai igazolható károsodása összefüggést mutat az RA betegség progressziójával. Többféle mérőmódszer ismert, megemlíthető a Larsen skála és a van der Heijde által módosított Sharp vagy a Ratingen skála szerinti radiológiai kvantifikáció, ezek a Szakmai Kollégiumi irányelv által is elfogadottan a biológiai terápia indikációjának felállításban és hatásosságának megítélésében is alkalmazható módszerek⁴. (10.5 Melléklet)

Az állapotjavulás mérése

A betegek állapotjavulásának mérése a duzzadt- és nyomásérzékeny ízületek száma, gyulladós laborparaméterek, valamint a beteg és az orvos által észlelt változások mérésén alapul. Az ACR és az EULAR javulási kritériumrendszerek közötti fő különbség, hogy az

ACR relatív változást (20%, 50%, 70%-os javulást) mér, az EULAR a betegség-aktivitás (DAS28) számszerűsített csökkenéséhez és határértékekhez köti a mért változás megítélését. További különbség, hogy az ACR reagálási kritérium rendszer figyelembe veszi (opcionálisan) a páciensek funkcionális állapotában bekövetkező változást is. Az ACR és az EULAR közös állásfoglalást adott ki az RA klinikai vizsgálatokban alkalmazandó mércékre. A két javulási kritérium rendszert valamint az állásfoglalást a mellékletek között ismertetjük részletesen. (10.6 Melléklet)

4.2 Terápiás lehetőségek

RA-ban - a ma rendelkezésre álló terápiás lehetőségek birtokában - a terápia célja a teljes remisszió elérése, a betegségprogresszió megállítása.

A cél elérése érdekében: a gyulladás, a fájdalom csökkentése, az ízületi destrukciók megelőzése, illetve kialakulásának lassítása, a mozgásfunkciók megőrzése illetve a már kialakult funkcióvesztés csökkentése, az életminőség fenntartása illetve javítása, az ízületen kívüli (extraarticularis) szövődmények kezelése. A tartós gyulladás a diabeteshez hasonló arányú cardiovascularis rizikót jelent, ezért az egyik fontos terápiás cél ennek a rizikónak a minimalizálása ⁸⁵.

A nem gyógyszeres terápiák (akupunktúra, gyógytorna, gyógyfürdő, masszázs, elektroterápia) betegség lefolyást befolyásoló hatásosságára nincs elegendő, megfelelő minőségű bizonyíték, különösen nem korai RA-ban ^{76, 132}. A továbbiakban ezért csak a gyógyszeres terápiákkal foglalkozunk.

A diagnózis felállítását követő első két évben adott hatásos terápia gyakran döntő a betegség későbbi lefolyását illetően. A korai agresszív kezelés kedvezőbb kimenetelt jelent ³⁶.

Nem-szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID)

Tüneti terápia; rövid ideig hatnak, hosszú távú hatásuk nincs. A folyamat kezdetén, maximum 2-3 hónapig adhatók, illetve később, a tünetek fellángolása esetén, rövid ideig. A gyulladás tüneteit és a fájdalmat csökkentik, nincsenek hatással a betegségprogresszióra.

Kortikoszteroidok

A folyamat kezdetén (3 hónap–2 év) alkalmazott kis dózisú (napi 5–7,5 mg prednisolon ekvivalens dózis) kortikoszteroid betegségmódosító hatású, és alkalmazása után hosszabb

távon kisebb mértékű ízületi károsodás jön létre. Lokális formában (intraarticularis injekció) vagy szisztémásan, különösen a betegség akut fellángolásában, súlyos szisztémás tünetek esetén ill. a bázisterápiás szerek hatásának megjelenéséig javasolt, kis dózisban hosszú távon is szedhetik a betegek. Az újabb terápiás stratégiák szerint a kortikoszteroidok kiegészítő kezelésként az adott bázisterápiás készítmény hatását fokozzák.

Hagyományos betegségmódosító antireumatikus szerek

A hagyományos (nem biológiai) betegségmódosító antireumatikus szerek (Disease Modifying Antirheumatic Drug, DMARD) pontos hatásmechanizmusa ismeretlen, de az esetek 50-70%-ában a betegség kimenetelét hatásosan befolyásolják, lassítják a betegségprogressziót (chloroquin, hydroxychloroquin, sulfasalazin, metotrexát, azathioprin, leflunomid, cyclosporin-A). DMARD-ok különböző kombinációi is használatosak az RA kezelésében. A terápiás hatásuk a kezelés ideje alatt áll fenn, megszakításával a betegség újra fellángol, a tünetek visszatérnek. A hatás megjelenésének várható ideje gyógyszerenként különbözik, de általában hosszabb idő alatt - 1-6 hónap - jelentkezik a teljes hatás. A nemzetközi gyakorlatban a leggyakrabban alkalmazott szer, a terápiás „aranystandard” a methotrexat, hazai keresztmetszeti felmérés szerint is ez a leggyakrabban alkalmazott DMARD RA-ban¹⁰⁰.

Biológiai válaszmódosító gyógyszerek

A biológiai válaszmódosító gyógyszerek (Biological Response Modifying Drug, BRMD), más néven a biológiai terápiák, géntechnológiával előállított antitestek illetve más bioproteinek. Csoportosításuk hatásmechanizmusuk alapján történik: tumor-nekrózis-faktor-alfa (TNF-alfa) gátlók, különböző interleukinokat gátlók, B-sejt depléción hatású szer, T-limfocita ko-stimuláció gátló.

Magyarországon az RA kezelésére törzskönyvezett biológiai gyógyszerek:

TNF-alfa gátlók: adalimumab (Humira), certolizumab pegol (Cimzia), etanercept (Enbrel), infliximab (Remicade)

Interleukin-6 receptor gátló: tocilizumab (RoActemra)

B-sejt depléción hatású szer: rituximab (MabThera)

T-limfocita ko-stimuláció gátló: abatacept (Orencia)

A Magyarországon RA indikációban regisztrált biológiai gyógyszerek közül a certolizumab pegol komparátorait (azonos indikációval rendelkező és E-Alapból finanszírozott szerek:

adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab) a mellékletek között ismertetjük részletesen (10.7 Melléklet), valamint röviden bemutatjuk az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) által RA kezelésére 2009.06.25-én pozitív elbírálást kapott TNF-alfa gátló, a golimumab (Simponi) szert, mely törzskönyvezése a közeljövőben várható.

A tanulmányunk célját képező certolizumab pegolt (Cimzia) az 1.5 Fejezetben mutatjuk be.

4.2.1 A nem biológiai betegségmódosító terápia szakmai protokollja

A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja

Az RA betegségmódosító terápiáját a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja szabályozza Magyarországon⁷¹.

Az arthritisek ellátása három kompetenciaszint köré szerveződik:

- az első szinten a megyei-kistérségi ellátást végző egységek (döntően városi kórházak és szakrendelők) szerepelnek
- második szinten a regionális ellátást végző centrumok (döntően megyei kórházak) vannak,
- harmadik szint: az ORFI, Budai Irgalmasrendi Kórház, valamint a debreceni, szegedi és pécsi egyetem reumatológiai tanszékei országos ellátást végeznek.

A szakma a második és harmadik szinthez tartozó szervezeti egységeket ajánlja az arthritises betegek innovatív gyógyszeres terápiás ellátási jogával. Tüneti kezelést, kortikoszteroid terápiát, nem biológiai DMARD mono- és kombinációs kezelést mindhárom ellátási szint folytathat, biológiai terápia adására csak a 2. és 3. szintű ellátóhelyek jogosultak.

Elsőként választandó DMARD a methotrexat (MTX), nagyon enyhe esetben sulfasalazinnal (SSZ) is lehet kezdeni a kezelést. MTX ineffektivitás, intolerancia esetén SSZ, leflunomid (LEF), harmadik vonalban cyclosporin A (CsA), chloroquin (CQ), azathioprin (AZA), nagyon ritkán arany, speciális esetben (vasculitis) cyclophosphamid (CPH) javasolt. Monoterápia ineffektivitása esetén kombináció megfontolandó. (Az arany injekció törlésre került a törzskönyvből; a cyclosporin ritkán alkalmazott szer RA-ban; a leflunomid alkalmazásának gyakorisága egyre inkább közelít a methotrexathoz a nemzetközi szakmai ajánlások szerint.)

4.2.2 A biológiai terápiák szakmai protokollja

Nemzetközi ajánlás a biológiai terápiák alkalmazására RA-ban

Számos európai, észak- és délamerikai, ázsiai és ausztráliai egyetem reumatológusaiból álló nemzetközi munkacsoport (Annual Workshop on Advances in Targeted Therapies) 10 éve évente közzéteszi ajánlásait a biológiai gyógyszerek alkalmazására gyulladásos reumatológiai kórképekben, legutóbbi ajánlását 2008 decemberben közzétették⁴⁶.

Az ajánlás összeállítása idején arthritis indikációban törzskönyvezett gyógyszercsoportokra tér ki részletesen, szakirodalmi áttekintés alapján:

- TNF-alfa gátlók

Három tumor nekrozis faktor-alfa (TNF-alfa) gátlót (adalimumab, etanercept, infliximab) regisztráltak RA kezelésére. Általában egy másik DMARD-dal, leggyakrabban MTX-tal alkalmazzák (de sikeresen adható leflunomiddal (LEF) és sulfasalazinnal (SSZ) együtt), hatásosnak bizonyultak RA kezelésére. Nincs bizonyíték arra vonatkozóan, hogy az egyik TNF-alfa gátló hatásosabb lenne a másiknál. TNF-alfa gátlók közötti váltásra nincs megfelelő minőségű kettősvak randomizált kontrollált vizsgálat (RCT) és arra sem, melyik TNF-alfa gátlóval érdemes kezdeni a kezelést. Egyik TNF-alfa gátló hatástalansága esetén a másik hatásos lehet. A TNF-alfa gátlók lassítják a radiológiai progressziót. Jobb klinikai és radiológiai eredmény érhető el, ha hagyományos DMARD-dal kombinálva adják.

- IL-1 receptor antagonist

Egy interleukin-1 (IL-1) gátló (anakinra) gyógyszert regisztráltak RA kezelésére, szerepe vitatott. Aktív RA-ban adható MTX-tal, ha egy hagyományos DMARD (pl. MTX) hatástalannak bizonyult. Bár közvetlen összehasonlító vizsgálatok nem történtek, kevésbé hatásosnak tűnik, mint a TNF-alfa gátlók. Lassítja a radiológiai progressziót.

Magyarországon nincs törzskönyvezve. Használata rendkívül visszaszorult a kedvezőtlen korai eredmények miatt alig terjedt el.

- B-limfocita depléción hatású szer

Egy B-sejt depléción hatású szer (rituximab, RTX) került regisztrálásra olyan RA betegek kezelésére, akik nem megfelelően reagáltak legalább 1 TNF-alfa gátló szerre vagy ha TNF-alfa gátló nem alkalmazható. RA-ban MTX-tal kombinálva adható. Feltétel a MTX terápia

ellenére fennálló (legalább) mérsékelt betegség-aktivitás. Az optimális adagolás jeleleg is kutatás tárgyát képezi. Jelentősen javítja az olyan kimeneteket is, mint HAQ, beteg véleménye a betegségről VAS, kimerültség, életminőség. MTX-tal kombinálva hatásosabb. Ismételt adagok hatásosnak bizonyultak a korábban reagáló RA betegeknél (leghamarabb 16 hét elteltével, átlag 24. héten). Lassítja a radiológiai károsodást olyan betegeken, akik nem megfelelően reagáltak egy vagy több TNF-alfa kezelésre.

- T-limfocita ko-stimuláció gátló

Egy T-limfocita ko-stimuláció gátlót (abatacept) regisztráltak RA kezelésére. Kombinációs kezelésként adható olyan aktív RA-s betegek kezelésére (az Európai Gyógyszerhatóság, az EMA szerint, a Food and Drug Administration regisztráció ettől eltérő), akik nem megfelelően reagáltak egy nem biológiai terápiára és legalább egy TNF-alfa gátlóra. MTX-al kombinálva gátolja a radiológiai progressziót.

A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja

A biológiai DMARD gyógyszerek adását az Egészségügyi Minisztérium szakmai protokollja szabályozza⁷². Csak az a beteg bocsátható biológiai terápiára, aki általa igazolt teljes körű tájékoztatást kapott a várható hatásról és a kockázatokról. A kezelést javasoló szakorvosnak tanúsítania kell, hogy a beteg együttműködik a kezelés és az ellenőrzés szabályainak betartásában. A páciens kivizsgálása során különös figyelmet kell fordítani a korábbi és fennálló infekciókra, kardiális statusra, melyeket a protokoll részletez. A betegség aktivitására és a terápia hatásosságára vonatkozó kritériumokat a következőkben foglaljuk össze.

A biológiai terápia kezdés feltételei RA-ban

TNF-alfa gátlók

A biztosan kórismezett (több, mint 4 ACR kritérium legalább 3 hónapja), aktív (5,1 DAS28 felett) - DAS28= módosított Disease Activity Score), a megfelelően alkalmazott bázisterápiára (legalább 20 mg/hét metotrexat monoterápia, vagy legalább 20 mg/nap leflunomid monoterápia, vagy legalább 15 mg/hét metotrexat és valamely elfogadott kombinációja, vagy legalább 10 mg/nap leflunomid és valamely elfogadott kombinációja legalább 3 hónapig) nem reagáló (azaz, akik aktivitása nem csökkent 5,1 DAS28 alá) betegek, illetve akik a leírt bázisterápiát toxicitás miatt folytatni nem tudták a legkevesebb 3 hónapig jelöltjei lehetnek a biológiai terápiának.

Azoknál a betegeknél, akiknél három hónapon belül jelentős radiológiai progresszió mutatható ki valamely objektív, nemzetközileg elfogadott módszerrel (Larsen, van der Heijde által módosított Sharp vagy Ratingen skála), ugyancsak megindítható a biológiai terápia, azonban a fenti aktivitási kritériumokat náluk is mérni és dokumentálni kell. (A társadalombiztosítás az emelt, kiemelt indikációhoz kötött támogatás feltételeként 3 hónapos kombinációs DMARD terápiát is előír jelenleg).

B-sejt depléción hatású szer, T-limfocita ko-stimuláció gátló

Rituximab vagy abatacept kezelés azon rheumatoid arthritises betegek esetében kezdhető, akik betegségének aktivitása egy vagy több TNF-gátló adása ellenére az EULAR javulási kritériumok szerint nem javult (0,6-nál kevesebb DAS28 pont javulás és az aktivitás 5,1 pont felett marad) illetve nem kielégítően javult (0,6-1,2 DAS28 pontot javult és az aktivitás 3,2 pont felett maradt). A rituximabot és az abataceptet regisztrációja szerint metotrexattal együtt kell adni (a klinikai gyakorlat szerint heti 10-25 mg metotrexat és legalább 5 mg folsav).

Egy rituximab ciklus után a beteget egy évig követni kell, három havonkénti ellenőrzéssel. A rituximab kezelés - legkorábban 4 hónappal az előző infúziók után - alapos mérlegelés után többször is megismételhető.

Az abatacept alkalmazása esetén a terápiás választ a 6. havi infúzió után kell meghatározni. Ha a javulás nem éri el vagy nem haladja meg a TNF gátlás értékeléséhez megadott értékeket, mérlegelni kell a kezelés folytatásának előnyeit és kockázatait és a lehetséges alternatívákat.

A terápia hatásosságának mérése

A terápia hatásosságának értékelésére szintén a gyulladásos aktivitás objektív és nemzetközileg elfogadott mértékeként a DAS28 rendszer alkalmazása javasolt (Nemzetközileg a SDAI és a CDAI is elfogadható bár kevésbé használatos). A válaszkészség mértékét az EULAR javulási kritériumai szerint kell meghatározni. A gyulladásos aktivitás értékelése és a mellékhatások regisztrálása háromhavonta javasolt.

Amennyiben a TNF gátlás során a javulás a kezelés 3. hónapjában (infiximab esetében a 15. héten) kisebb, mint 0,6 DAS28 pont és az aktivitás 5,1 pont felett marad („refrakter” beteg, elsődleges hatástalanság), az adott TNF-gátló adott adagjával nem szabad folytatni a kezelést, hanem

- a.) az adagot emelni, vagy az infúziót/injekciót sűríteni kell (az egyes készítmények alkalmazási előiratai szerint)
- b.) más TNF-gátlóra kell áttérni
- c.) alternatív támaszpontú biológikumot kell alkalmazni

d.) a hagyományos agresszív DMARD terápiát kell beállítani.

Ha a kezelés során bármely ellenőrzés alkalmával a javulás „nem kielégítő” mértékűnek bizonyul, azaz 0,6 és 1,2 DAS28 pont közötti és az aktivitás 3,2 pont felett marad (másodlagos, „szerzett” rezisztencia), ugyanezen lehetőségek valamelyikének alkalmazása javasolt. Az alternatív támadáspontú biologikumok hatásosságának elbírálásához szintén az EULAR DAS28 javulási kritériumrendszert kell alkalmazni.

4.3 RA-val összefüggő betegségteher

Az RA-val összefüggő egészségi állapot csökkenés hazai és nemzetközi adatok szerint is jelentős¹²⁶. Magyarországi keresztmetszeti felmérésünk alapján elmondható, hogy minden korcsoportban szignifikánsan alacsonyabb az RA-s betegek általános egészségi állapota, mint a hazai lakosságnak⁹⁸. A betegség progressziója (HAQ) szoros összefüggést mutat az általános egészségi állapot (EQ-5D) csökkenésével ($EQ-5D = 0,850 - 0,282 \times HAQ$), a magasabb betegségaktivitás (DAS) azonos betegség-stádium esetén is rosszabb egészségi állapottal jár ($EQ-5D = 1,014 - 0,25 \times HAQ - 0,041 \times DAS$). Ezek a hazai eredmények egybevágóak a nemzetközi szakirodalmi adatokkal^{25, 99, 100}.

Az RA betegségköltsége Magyarországon az Outcome Measures in Rheumatology (OMERACT) ajánlásai szerint készült, biológiai terápiában nem részesülő RA-s betegek esetén 2004-ben, költségszámítási módszerektől függően, átlag 529 123 – 1 043 250 Ft/beteg/év volt (emberi erőforrás ill. súrlódási költség módszerek). Ebből a direkt egészségügyi költség átlag 287 126 Ft/beteg/év, a direkt nem egészségügyi költség pedig átlag 184 374 Ft/beteg/év. A költségek szoros összefüggést mutatnak a betegség progressziójával és az általános egészségi állapot (EQ-5D) illetve a betegség-specifikus életminőség (RAQoL) csökkenésével ($p < 0,01$).

A költségszámítási adatok kivetítésével, 15-20 ezer gondozott RA beteggel számolva, a betegség-költségek (biológiai terápia nélkül) évente 7,05 – 19,05 md Ft-ra becsülhetők Magyarországon.²⁴ A rendszeres szakorvosi gondozásban, betegség-módosító terápiában nem részesülő RA betegek hosszútávon (a betegség progresszív, destruktív jellegéből adódóan) további többletköltséget jelentenek, így a magyarországi RA populáció teljes költsége vélhetően ennél magasabb.

3. Táblázat Magyarországi RA-s betegek egészségi állapota (EQ-5D) és betegséggel összefüggő költsége betegség stádiumonként (HAQ), 2004⁸³

HAQ csoportok	HAQ	EQ-5D	Költség (csak direkt)	Költség (súrlódási ³ módszer)	Költség (emberi erőforrás ⁴ elv)	N
HAQ = 0	0	0,62	117 921	287 546	423 515	16
0 < HAQ ≤ 1	0,578	0,548	269 653	375 950	866 556	65
1 < HAQ ≤ 2	1,540	0,367	333 970	594 858	1 129 459	121
2 < HAQ ≤ 3	2,500	0,162	403 351	889 939	1 433 355	47
Σ	1,526	0,364	316 394	573 664	1 072 829	249

Az elmúlt években közölt, a hazai keresztmetszeti felméréshez hasonlóan ugyancsak az OMERACT ajánlásai szerint készült RA betegség-költség vizsgálatok szerint a biológiai terápia nélküli RA-s betegek direkt költsége Franciaországban 4000, Hollandiában 5028, Belgiumban 9946, Németországban 2312 euró/beteg/év. Az indirekt költségek (munkaképesség-csökkenésből származó jövedelem kiesés) azonban további jelentős tételeket jelentenek (Németország: betegállomány 2835, rokkantnyugdíj 8358 euró/beteg/év)^{50, 131, 139}.

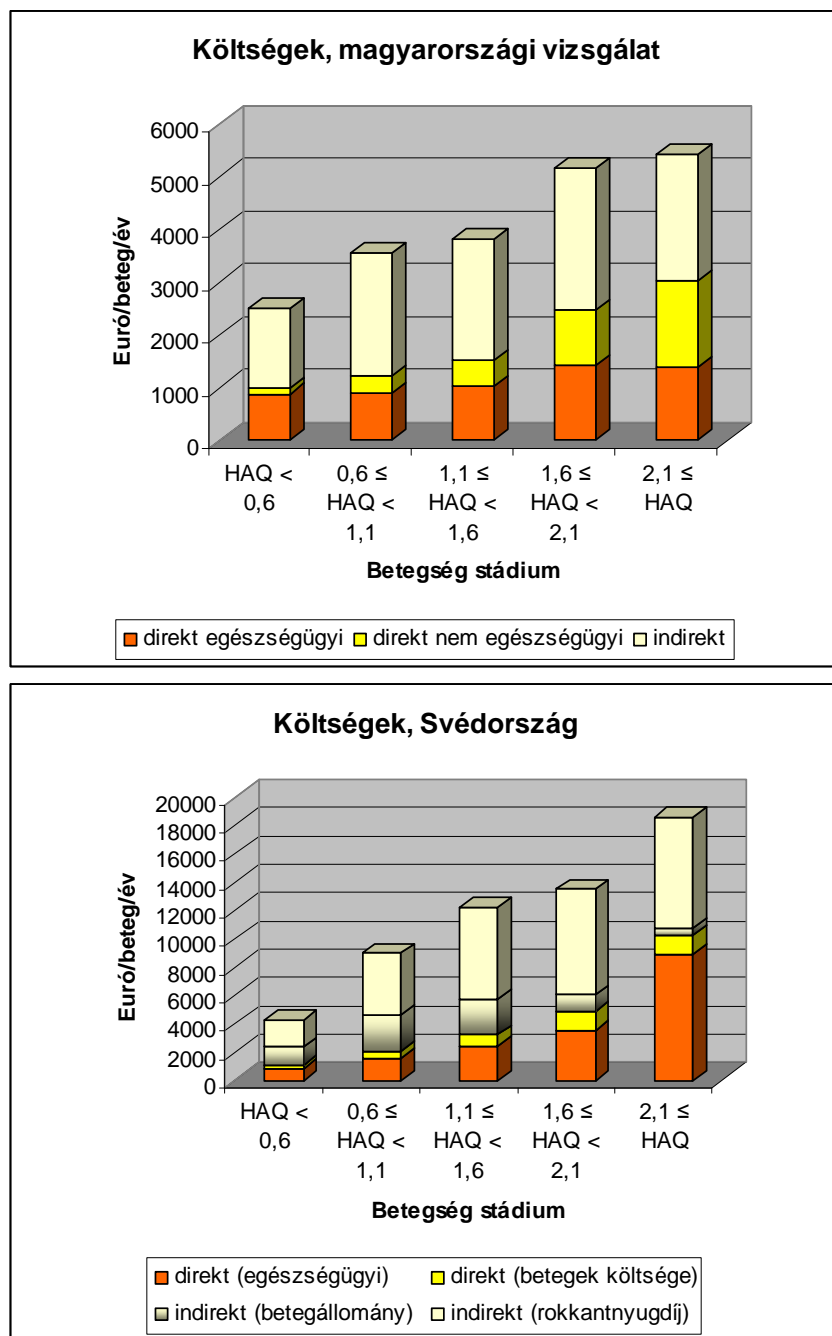
Ezek alapján elmondhatjuk, hogy a magyarországi RA-val összefüggő összköltség a gazdaságilag fejlettebb európai országokkal összehasonlítva jelentősen alacsonyabb. A különbség hátterében döntően az alacsonyabb egység-költségek, a kisebb átlagjövedelem áll.

A költségek megoszlása is eltéréseket mutat az országok között az egészségügyi ellátórendszerek különbözősége szerint (pl. önellátásban segítségnyújtás otthoni szakápolás ill. ápolási otthonban elhelyezés keretében vagy a beteg saját költségeiben megjelenő családi, baráti vagy fizetett segítségnyújtás).

³ Súrlódási költségek módszer: ennek során a termelékenység költségeket (productivity loss) a tényleges átlagos munkából való kiesés alapján kalkuláljuk.

⁴ Emberi erőforrás módszer: során a termelékenység költségeket a potenciális lehetséges kiesés alapján számítjuk. (Bővebben mindkét költségszámítási módszerről lásd: Gulácsi L, Rutten F, Koopmanschap MA, Költségszámítás: in. Gulácsi L. (szerk) Egészség-gazdaságtan Medicina Könyvkiadó RT Budapest 2005.)

1. ábra RA-val összefüggő költségek betegség-stádiumonként Magyarországon és Svédországban, 2004^{67, 83}



4.4 Biológiai gyógyszerek felhasználása

Regiszter adatok

A magyarországi biológiai terápiás gyakorlatról regiszter, szisztematikus adatgyűjtés hiányában csak részleges (egy-egy arthritis centrum közléséből ismert), kisebb betegszámú, nem standard módon gyűjtött adatokkal rendelkezünk. Nincs megfelelő minőségű adat arra vonatkozóan, milyen terápiás előzmény után, milyen klinikai jellemzőkkel kerülnek biológiai kezelésre az RA betegek, melyek az elsőként leggyakrabban választott gyógyszerek, milyen arányban fordul elő hatástalanság, mellékhatás (beleértve a halálozást is), milyen terápiamódosításokat végeznek (dózisemelés, gyógyszerváltás), milyen kísérő gyógyszereket kapnak a betegek, milyen a munkaképességük, életminőségük. Számos országból többezres betegszámú, 5-8 éves követéses adatokat közöltek RA biológiai regiszterek elemzéseiből⁹². A biológiai terápia irányelvek azonban jelentős eltéréseket mutatnak országonként, ezért eredményeik nem alkalmazhatók közvetlenül Magyarországra⁷⁸.

Országos Egészségbiztosítási Pénztár adatai

Az Országos Egészségbiztosítási pénztár (OEP) által 2009. szeptember 9-én nyilvánosságra hozott elemzés szerint 2005. január 1-jétől 2009. június 30-ig terjedő időszakban az OEP 4622, azonosított gyulladásos kórképben szenvedő beteg biológiai terápiáját (Enbrel, Humira, Remicade, Mabthera) támogatta, amely mintegy 20,12 milliárd Ft kumulált támogatási kiáramlással járt.⁷³ A kezelték száma a vizsgált időszakban valamennyi indikációban folyamatosan és dinamikusán nőtt.

Mind a betegszámot, mind a támogatási kiáramlást tekintve az RA a legjelentősebb indikáció, mindeddig 2 496 (Mabthera nélkül 2 472) érintett beteggel. Az elemzés fókuszában álló három brand (TNF-alfa gátlók) a vizsgált teljes időszakban, az összes betegségre együttesen nézve közel hasonló arányban járult hozzá mind a betegszám, mind a támogatási összeg növekedéséhez egészen 2008 végéig. 2008 decemberétől a Remicade erőteljes forgalomnövekedése tapasztalható.

RA-ban a betegeknek összesen 70-75%-a maradt a vizsgált időszakban mindvégig az elsőként választott brandnél a kezelések során. Terápiaváltás esetén megfigyelhető, hogy a második és a harmadik leggyakoribb választás is a másodvonalban indikált Mabthera brand volt, megelőzve más TNF- α gátlókat.

Nemzetközi összehasonlító vizsgálatok

Az RA-s betegek állapota jelentősen különbözik országoként. A QUEST-RA vizsgálatban 25 országból gyűjtenek adatokat az RA betegek állapotáról, terápiájáról¹¹³. Jelentős eltéréseket találtak az RA-s betegek betegség-aktivitására, funkcionális állapotára vonatkozóan és a biológiai terápiát kapó betegek aránya is különbözött. A QUEST-RA országokban (n=5499) átlag 56,7 éves kor, median betegség fennállás 11,5 év mellett a median DAS28 4,1, a HAQ 1,0 volt, a MTX-t terápiát kapó betegek aránya 62,5%, a biológiai terápiában részesülők aránya 19,0% volt.

A magyarországi QUEST-RA betegeknel (n=153) a QUEST-RA országok átlagához hasonló életkor és betegségfennállás (57,9 év ill. 12,6 év) mellett magasabb betegség-aktivitást (median DAS28 5,2) és rosszabb funkcionális állapotot (HAQ 1,4) észleltek, MTX-t terápiát 62,7%, biológiai terápiát 12,4% kapott. Lengyelországban hasonló életkor és betegségfennállás mellett a DAS28 kissé magasabb volt (medián 5,3), a HAQ azonos értéket adott míg biológiai kezelést csak a betegek 6,1%-a kapott. A magyarországi median 5,1 feletti DAS28 érték két okból is jelentős: DAS28 5,1 felett magas betegség-aktivitásról beszélünk és a szakmai protokoll is ehhez az értékhez köti a biológiai terápia kezdését (egyéb feltételek fennállása esetén).

Ezzel szemben Svédországban (n= 260, életkor átlag 59,2 év, betegség fennállás medián 12,5 év) jelentősen jobb klinikai állapotra utaló értékeket találtak (medián DAS28: 3,6, HAQ 0,9), a biológiai gyógyszerrel kezelt aránya jóval magasabb volt (26,9%). A svédországihoz hasonló betegségjellemzők voltak Franciaországban is, a biológiai terápia aránya azonban ott még kiugróbb (44,2% volt).

Kobelt és mtsai összefoglalója szerint országoként jelentős különbségek észlelhetők a biológiai terápia felhasználás tekintetében⁶⁹. Az Egyesült Államokban terjedtek el a leggyorsabban és legnagyobb mértékben a biológiai gyógyszerek (Nyugat-Európához és Kanadához képest is) bár néhány európai országban az USA-hoz hasonló a helyzet (pl. Svédország, Norvégia) A kelet- és közép-európai országok jóval hátrébb vannak ebben a tekintetben. Az alacsony- ill. közepes bevételű országokban az egy főre jutó egészségügyi ráfordítások játszanak meghatározó szerepet az alacsonyabb felhasználásban, de jelentős különbségek található hasonló gazdasági helyzetű országok között, ezért más tényezők is szerepe is feltételezhető a háttérben.

4.5 A technológia bemutatása

A certolizumab pegol elsőként alkalmazható biológiai kezelés RA-ban. Az alkalmazási előírás szerint: „A Cimzia metotrexáttal (MTX) kombinálva a közepesen súlyos, illetve súlyos, aktív felnőttkori rheumatoid arthritis (RA) kezelésére javallt azokban az esetekben, amikor a betegségmódosító antireumatikus gyógyszerekre (DMARD-ok), köztük a metotrexátra adott terápiás válasz nem megfelelő. A Cimzia monoterápiaként is alkalmazható metotrexát intoleranciában vagy akkor, ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem bizonyul megfelelőnek. A Cimzia metotrexáttal kombinálva kimutatottan lassítja a röntgennel mérhető ízületi károsodás progressziójának ütemét és javítja a fizikai funkciót.”

Adagolás: 400 mg a 0. 2. és 4 . héten (indukciós kezelés), ezután 200 mg két hetente.

Az adagolás szubkután injekció formájában történik, amit a beteg – megfelelő képzés után – beadhat magának.

4.6 Célkitűzés

Tanulmány célja, hogy elemezze a certolizumab pegol kezelés alkalmazását rheumatoid arthritisben és összehasonlítsa a hasonló indikációban alkalmazható biológiai kezelésekkel.

A szerzők áttekintik a klinikai bizonyítékokat, elvégzik az adatok szintézisét. Az ismert nemzetközi és hazai egészség-gazdaságtani irodalom értékelésére is sor kerül a tanulmányban.

A szerzők elemzik a vizsgált készítmények költség-hatékonyságát.

5 A CERTOLIZUMAB PEGOL HATÁSOSSÁGA ÉS BIZTONSÁGOSSÁGA RHEUMATOID ARTHRITISBEN (GULÁCSI LÁSZLÓ, ÉRSEK KATALIN, PÉNTEK MÁRTA, BRODSZKY VALENTIN)

Fő megállapítások:

Metaanalízisünk eredményei szerint a certolizumab pegol hatásossága legalább olyan kedvező, mint a hasonló indikációban alkalmazható biológiai kezeléseké. ACR20 végpont esetében szignifikánsan kedvezőbb hatás volt megfigyelhető. A certolizumab pegol ugyanolyan biztonsággal alkalmazható RA-ban, mint a biológiai kezelések általában.

5.1 Módszer

5.1.1 Összehasonlítás: indikáció és komparátorok

Tanulmányunkban a certolizumab pegol klinikai hatásosságát vizsgáljuk RA-ban. A certolizumab pegol azoknál a középsúlyos és súlyos RA-ban szenvedő betegeknél alkalmazható, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD). Elégtelen DMARD kezelés után jelenleg az adalimumab, etanercept és infliximab, tocilizumab adható az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) valamint a golimumab alkalmazható az Egyesült Államok Gyógyszerhatósága (US Food and Drug Administration, FDA) regisztrációja szerint. A lényegében azonos indikáció miatt ezért tanulmányunkban az etanercept, infliximab, adalimumab, tocilizumab és golimumab klinikai hatásosságát is értékeljük.

A certolizumab pegollal azonos négyesintű ötjegyű ATC kóddal (L04AB) rendelkező készítményeket táblázatban foglaltuk össze (4. Táblázat). A táblázatban jelöltük, hogy melyik biológiai készítmények adhatóak RA indikációban. A tocilizumab kivételével a komparátorok szerepelnek ebben az ATC csoportban (a tocilizumab interleukin-6 inhibitor, ATC kódja L04AC07, részleteket lásd 10.7 Mellékletben).

4. Táblázat Azonos négyszintű ötjegyű ATC kóddal (L04AC Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors) rendelkező készítmények

ATC kód	Hatóanyag	RA indikációban adható
L04AB01	Etanercept	Igen, biológiai, elsőként adható
L04AB02	Infliximab	Igen, biológiai, elsőként adható
L04AB03	Afelimomab	Nem
L04AB04	Adalimumab	Igen, biológiai, elsőként adható
L04AB05	Certolizumab pegol	Igen
L04AB06	Golimumab	Igen

5.1.2 Irodalomkutatás

Tanulmányunkban eltérő keresési stratégiát alkalmazunk a különböző vizsgált készítmények esetében.

A certolizumab pegol, tocilizumab és golimumab esetében áttekintettük a MEDLINE (PubMed) adatbázist, 2009. augusztus 16-án lezárva a keresést. A keresés során a Cochrane Collaboration, a randomizált kontrollált vizsgálatok (randomized controlled trial, RCT) azonosításában szenzitív módszerével alkalmaztuk⁵³, a pontos kereső kifejezést mellékletben mutatjuk be (10.8 melléklet).

A TNF-alfa gátló kezelések esetében – adalimumab, etanercept és infliximab – eltérő keresési stratégiát alkalmaztunk. Ezeket a technológiákat Chen és munkatársai³⁰ egy NICE technológiaelemzésben korábban már értékelték, amely tanulmányban a keresést 2005. februárban zárták le, eddig az időpontig az itt publikált találatokat használjuk. Ezután az időpont után tekintjük át az irodalmat, hogy megtaláljuk a releváns RCT-ket. A keresés során a Cochrane Collaboration, a randomizált kontrollált vizsgálatok azonosításában szenzitív módszerével áttekintettük a MEDLINE (PubMed) adatbázist. Azokat a vizsgálatokat kerestük, amelyek az adalimumabot, etanerceptet és infliximabot rheumatoid arthritisben elemezték. A keresést 2005. február 1. és 2009. augusztus 16. közötti időszakra végeztük, a mellékletben (10.8 melléklet) bemutatott keresési stratégiák szerint, csak angol nyelvű publikációkat keresve.

5.1.3 Beválogatási feltételek

A következő beválogatási feltételeket vettük figyelembe a RCT-k bevonásakor:

- randomizált, kettős-vak vizsgálat
- a vizsgálat teljes publikációja (folyóirat cikk) elérhető
- certolizumab pegol, tocilizumab, adalimumab, etanercept, infliximab és golimumab közül legalább 1 szerepeljen valamelyik vizsgálati ágon
- legalább egy ágon szerepeljen az alkalmazási előíratnak megfelelő adagolás
- placebó-kontrollt alkalmazó vizsgálatok
- rheumatoid arthritis betegség vizsgálata
- angol nyelven publikált vizsgálatok

Kizárási szempontok az RCT-k kiválasztásakor:

- a vizsgálatban a beválogatott betegek korábban nem kaptak DMARD kezelést
- 24 hétnél rövidebb követési idő

5.1.4 Adatgyűjtés

Az adatgyűjtést két elemző végezte egymástól függetlenül, az esetleges eltéréseket megbeszéléssel, közös vélemény kialakításával rendezték. Minden vizsgálatból összegyűjtöttük a következő adatokat: vizsgálati centrumok száma, vizsgálati centrumok helye, beválogatási és kizárási kritériumok, a vizsgálatot támogató szervezet, összehasonlított kezelések és adagolások, az egyes kezelési ágakban a beválogatott betegek száma, randomizáció módszere, vakság módszere, betegjellemzők a beválogatáskor, elsődleges⁵ és másodlagos⁶ végpontok, mellékhatások, intention-to-treat (kezelni szándékozott) populáció.

⁵ Elsődleges végpont: Minden klinikai vizsgálat legfőbb célja az elsődleges végpontként meghatározott kimenet (outcome) vizsgálata. A minta elemszáma, beválogatási és a kizárási kritériumok, a randomizáció, a statisztikai próbák erejét biztosító mérce és más szempontok azt szolgálják, hogy az elsődleges végpontként szereplő tényezőt megbízhatóan mérni lehessen. Az RCT-k bizonyító erejű tudományos eredményeként értékelhető eredménye az elsődleges végpont, az az eredmény, amely abban az esetben, ha az RCT jól megtervezett és jól kivielezett – bizonyító erejű.

⁶ Másodlagos végpont: ebben az esetben a fentiek nem teljesülnek, hiszen a klinikai vizsgálatot megtervezők eleve ilyen célt nem tűztek ki maguk elé. Emiatt a másodlagos végpont csak tájékoztató jellegű, hipotézisek megfogalmazására ad lehetőséget. A megítélés sok esetben összetett, például ha több egymástól lehetőleg többé-kevésbé független másodlagos végpont „egyirányba mutat”, illetve több azonos vagy más szerrel végzett korábbi vizsgálat is hasonló eredményre vezetett, ha

A vizsgálatokat Jadad módszere szerint értékeltük.⁵⁴ Ez a módszer értékeli a randomizáció és a vakság megvalósítását és leírását, és figyelembe veszi, hogy a szerzők ismertették-e a kiesés és visszavonás okait. A módszertant a mellékletben mutatjuk be (10.9 melléklet).

5.1.5 Metaanalízis

A metaanalízis fő lépései során Sutton és munkatársainak módszerét követjük¹¹⁵, ahol ettől eltérünk, arra külön hivatkozunk.

Az elemzésben elvégzett összehasonlító számítások próbáit 95%-os szignifikancia szint mellett végeztük, eredményeink mellett a konfidencia intervallumot is közöljük. Fix hatású modellt használtunk az összehasonlító számítások elvégzéshez. A vizsgálatok közötti heterogenitást a χ^2 -tesztel értékeltük. Ha a heterogenitás szignifikáns volt (a heterogenitást a szokásostól eltérően $p < 0,1$ esetben tekintjük szignifikánsnak), akkor véletlen hatású modellt használtunk az összehasonlításhoz. Az eredményeket Mantel-Hanszel próbával teszteltük. Bináris változók esetében az arány abszolút különbségét (rate difference, RD) és a relatív arányt (kockázat vagy haszon a végponttól függően) (relative ratio RR) használtuk az összehasonlításhoz, folyamatos változók esetében a súlyozott átlagos különbséget (weighted mean difference, WMD). Ahol lehetséges volt, a szórást a publikált eredmények közül vontuk be az elemzésbe, ha hiányzott a szórás, akkor más változókból (standard hiba, konfidencia intervallum, p értéke) átszámítottuk. Ha ez nem volt lehetséges, a szórást behelyettesítettük valamely másik vizsgálatból.

Az összehasonlító elemzések elkészítéséhez a Review Manager 5 szoftvert használtuk.

Az elemzésben a következő szempontok szerint vizsgáljuk a biológiai terápiákat:

- Biológiai terápia + MTX kombináció, abban az esetben, ha a DMARD-okkal végzett kezelés, beleértve a metotrexatot is, nem kellően hatásos.

Indirekt összehasonlítás:

A biológiai terápiák direkt összehasonlításról nincs RCT-n alapuló bizonyíték, ezért különböző biológiai terápiák placebo kontrollált vizsgálatainak indirekt összehasonlítást is

csoportthadás feltételezhető, és más hasonló körülmények is fennállnak, akkor a másodlagos végpontok alapján is véleményt lehet mondani.

elvégeztük. Az egyes hatóanyagok vizsgálatainak eredménye alapján számolt összesített pontbecsléseket hasonlítottuk össze a relatív haszon (RR) esetében. Az összehasonlításban Bucher és kollégáinak módszerét követtük.²⁸ Relatív különbség alapján is elkészítettük az indirekt összehasonlítást.¹³⁷

A következő végpontokat értékeltük:

- Klinikai hatásosság:
 - ACR20 kritériumot elérő betegek aránya
 - ACR50 kritériumot elérő betegek aránya
 - ACR70 kritériumot elérő betegek aránya
 - HAQ-DI változás
- Tolerálhatóság
 - összes visszavonás
 - nem-kívánt események miatti visszavonás
 - hatástalanság miatti visszavonás
- Biztonság
 - nem-kívánt események gyakorisága
 - súlyos nem-kívánt események gyakorisága
 - súlyos fertőzések gyakorisága

5.2 Eredmények

5.2.1 Klinikai hatásosság találatainak kiválogatása - certolizumab pegol

A 2009. augusztus 16-án lezárt keresés eredményeként 6 hivatkozást találtunk a megadott keresési stratégia alapján. Két találatot zártunk ki, mert korábbi vizsgálatok alapján készített irodalmi áttekintés vagy összefoglaló tanulmány vagy levél volt, ezért nem válogattuk be a vizsgálatba. Egy RA-val foglalkozó RCT-t azért nem vontunk be a további elemzésbe, mert kis betegszámú, fázis II. vizsgálat volt. Összesen 3 volt a keresési feltételnek megfelelő RCT, amely a certolizumab pegolt vizsgálta.^{44, 60, 109} A 3 RCT közül a metaanalízisünkbe 1 vizsgálatot nem válogattunk be⁴⁴, mert itt a certolizumab pegolt monoterápiában és 4 hetente 400 mg-os dózisban kapták a betegek. Ez az adagolási mód, csak MTX intolerancia esetében lehetséges, ha a beteg nem tudja megfelelően alkalmazni a gyógyszert.

A publikált RCT-ket és a beválogatás és kizárás okait táblázatban foglaltuk össze (10.10 melléklet) A vizsgálatok legfontosabb jellemzőit az alábbiakban két táblázat mutatja be. (5. Táblázat, 6. Táblázat)

5.2.2 A certolizumab pegol RCT-k bemutatása RA-ban

5.2.2.1 Keystone 2008 RAPID1

A 982 beteg bevonásával járó, randomizált, kettős-vak fázis III, RAPID1 vizsgálat a közepesen súlyos és súlyos RA betegek körére terjedt ki, akik nem reagáltak megfelelően megelőző metotrexát (MTX) terápiára.⁶⁰ Kizáró kritérium volt a megelőző sikertelen TNF-alfa gátló kezelés. A vizsgálatot összesen 147 centrumban folytatták le, 2005. február és 2006. október között, a UBC Inc. támogatásával. A RAPID1 (**RA PreventIon of Structural Damage 1**) vizsgálat 3 ágra osztotta be randomizáció módszerével a betegeket: 199-en közülük placebót kaptak, míg a másik két csoport certolizumab pegol (CZP) terápiában részesült, a legalább két hónap alatt stabilan beállított heti MTX dózisuk (minimum 10 mg/hét) mellett. A 200 mg-os ág betegszáma 393, míg a 400 mg-os ág betegszáma 390 volt. Az aktív terápiás csoport betegek 400 mg dózisban kaptak certolizumab pegolt a vizsgálat kezdetekor, a 2. és 4. héten, majd a 4. héttől kezdve kaptak kéthetente 200, illetve 400 mg-ot, terápiás

besorolásuknak megfelelően, 52 héten keresztül. Azon betegek esetén, akik a 12. és 14. hétre nem feleltek meg az ACR20 javulási kritériumnak, a 16. héten leállították az adott terápiát. A betegek részletes kiválasztási kritériumait táblázat tartalmazza (5. Táblázat). Szintén táblázatban foglaltuk össze a vizsgálat legfontosabb kiinduló adatait (6. Táblázat).

A vizsgálat elsődleges végpontjai a 24. heti mérés alapján az ACR20 volt, valamint a kiinduláskori értékhez képest a módosított Sharp érték változása az 52. hétre.

A vizsgálat másodlagos végpontjai az ACR50, ACR70 és HAQ-DI változás voltak a 24. és 52. héten, a módosított Sharp érték változása a 24. héten és az ACR20 kritériumnak való megfelelés aránya az 52. héten. További másodlagos végpontként szerepeltek a DAS28 érték, az ESR és CRP szint, a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma.

5.2.2.2 *Smolen 2009 RAPID2*

Smolen és mtsai a certolizumab pegol metotrexattal kombinált terápia klinikai hatásosságát és biztonságosságát vizsgálták olyan aktív RA betegek bevonásával, akik megelőző (legalább 6 hónapos) MTX kezelésre nem reagáltak megfelelően.¹⁰⁹ A RAPID2 fázis III, 24 hetes vizsgálat volt, amelyet 76 európai centrumra terjesztettek ki, 2005. június és 2006. szeptembere között vizsgálva a beválogatott betegeket. Megelőző TNF-alfa gátló elégtelenség kizáró ok volt a beválogatásnál. A vizsgálatot az UCB Inc. támogatta. A vizsgálatba összesen 619 beteget válogattak be, 246-an a CZP 200 mg-os ágra és a CZP 400 mg-os ágra, 127 beteg pedig a placebo ágra. Az aktív ágakon levő betegek a 0, 2 és 4. héten 400 mg CZP-t, majd ezt követően kéthetente 200 vagy 400 mg-ot kaptak. Az összes beteg legalább 2 hónappal a vizsgálat megkezdése előtt stabilan beállított min. 10 mg/hét metotrexátot is kapott.

Azokat a betegeket, akik a 12. és 14. héten nem feleltek meg az ACR20 kritériumnak, hatástalanság miatt visszavonták a vizsgálatból, de a 16. héten egy kéthetente adott 400 mg-os CZP nyílt (open-label) vizsgálatban folytathatták a kezelést.

A betegek részletes kiválasztási kritériumait táblázat tartalmazza (5. Táblázat). Szintén táblázatban foglaltuk össze a vizsgálat legfontosabb kiinduló adatait (6. Táblázat).

A vizsgálat elsődleges végpontja a 24. héten az ACR20 kritériumnak való megfelelés aránya volt.

Másodlagos végpontok az ACR50 és ACR70 kritériumoknak való megfelelés a 24. héten, a módosított Sharp-érték változása a kiindulási értékhez képest, valamint DAS28, HAQ, SF-36 értékek voltak, a 24. héten.

5. Táblázat A certolizumab pegol RCT-k fő jellemzőinek összefoglalása

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok*
Keystone 2008 RAPID1	N=982 - életkor ≥ 18 év - közepesen súlyos v. súlyos RA fennállás >6 hónap, de kevesebb, mint 15 éve - elégtelen válasz MTX-re (aktív RA) - min.8 héttel a vizsgálat előtt MTX (≥ 10 mg/hét) - duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 9 (n=66) - CRP > 15 mg/l vagy ESR ≥ 30 mm/óra - kizáró kritérium volt a korábbi sikertelen TNF-alfa gátló kezelés	n=393 CZP 200 mg + MTX n=390 CZP 400 mg + MTX n=199 placebo+MTX	52 hét	5	ACR20 ACR50, ACR70, HAQ-DI
Smolen 2009 RAPID2	N=619 - életkor ≥ 18 év - közepesen súlyos v. súlyos RA fennállás ≥ 6 hónap, de 15 évnél kevesebb - min.8 héttel a vizsgálat előtt MTX (≥ 10 mg/hét) - kizáró kritérium volt a korábbi sikertelen TNF-alfa gátló kezelés, illetve ha biológiai terápiában részesültek 6 hónappal a beválogatás előtt (etanercept és anakinra esetén 3 hónap)	n=246 CZP 200 mg +MTX n=246 CZP 400 mg +MTX n=127 placebo+MTX	24 hét	5	ACR20 ACR50, ACR70, mTTS változás, SF-36, HAQ-DI, DAS28

* Az elsődleges végpontokat vastag betűvel jelöltük.

6. Táblázat A betegek jellemzői a vizsgálat kezdetekor, a beválogatott randomizált kontrollált vizsgálatokban

Tanulmány, vizsgálati ágakra bontva	Beteg-szám (n)	Életkor, átlag (szórás)	Nemek aránya nők aránya (%)	RA fennállása (év)	Korábbi DMARDok száma (kiv. MTX)	Nyomás-érzékeny ízületek száma (0-68)	Duzzadt ízületek száma (0-66)	DAS28	ESR (mm/h)	CRP (mg/l)
Smolen 2009 RAPID 2										
CZP 200 mg + MTX	246	52,2 (11,1)	84	6,1 (4,1)	1,2 (1,3)	20,5 (9,6)	30,1 (14,5)	6,85 (0,84)	43,7 (41,4)	14,2 (190,8)
CZP 400 mg + MTX	246	51,9 (11,8)	78	6,5 (4,3)	1,3 (1,2)	21,0 (10,2)	30,0 (13,9)	6,8 (0,84)	39,1 (40,2)	13,1 (169,9)
Placebó + MTX	127	51,5 (11,8)	84	5,6 (3,9)	1,2 (1,2)	21,9 (9,7)	30,4 (13,4)	6,83 (0,87)	40,8 (45,2)	13,5 (185,8)
Keystone 2008 RAPID 1										
CZP 200 mg + MTX	393	51,4 +/- 11,6	82	6,1 +/- 4,2	1,3 +/- 1,3	30,8 +/- 12,4	21,7 +/- 9,9	6,9 (4,3-8,9)	43,5 (5,0-138)	16,0 (1,0-234)
CZP 400 mg + MTX	390	52,4 +/- 11,7	84	6,2 +/- 4,4	1,3 +/- 1,3	31,1 +/- 13,3	21,5 +/- 9,8	6,9 (4,8-9,1)	42,5 (3,0-141)	14,0 (2,0-273)
Placebó + MTX	199	52,2 +/- 11,2	84	6,2 +/- 4,4	1,4 +/- 1,4	29,8 +/- 13,0	21,2 +/- 9,7	7,0 (4,9-8,7)	45,0 (14,0-138)	16,0 (2,0-162)

5.2.2.3 *Kavanaugh 2009 RAPID1 és RAPID2 - a certolizumab pegol hatása a munkaképességre*

A RAPID1 (n=982) és RAPID2 (n=6619) fázisIII vizsgálatokban vizsgálták a certolizumab pegol metotrexáttal történő kombinációs kezelés hatását a munkaképességre, beleértve az otthoni és az azon kívüli munkaképességet és a családi, szociális életben, szabadidős tevékenységekben való részvételt.⁵⁹

A méréshez az RA-specifikus Work Productivity Survey (WPS-RA) munkaképességmérő kérdőívet használták. A kérdőív 9 kérdésből áll, az első a foglalkoztatottságra és a munkavégzés típusára kérdez rá. Az aktív dolgozók estén 3 kérdés vizsgálja az arthritist miatt elvesztett teljes munkanapok számát (absenteeism) és az arthritis-szel összefüggő munkahelyi teljesítmény csökkenést (presenteeism - azon munkanapok száma, amikor a munkaképesség >50%-al csökkent az arthritis miatt). További 5 kérdés vizsgálja az otthoni munkaképességet, a családi, szociális és szabadidős tevékenységekben a veszteséget. A munkahelyi és az otthoni munkaképességre vonatkozóan meg kell jelölni egy 0-10-es skálán, hogy mennyire függték össze az RA betegséggel. A kérdőív az elmúlt 4 hét időtartamra kérdez vissza. A RAPID1 és RAPID2 vizsgálatokban kiinduláskor majd 4 hetente végezték el a WPS-RA felmérést, amíg a páciens kiesett vagy befejezte a vizsgálatot. Kiinduláskor a betegek 41,6% (RAPID1) ill. 39,8%-a (RAPID2) volt állásban (nem otthoni munkavégzés). A certolizumab pegol metotrexáttal kombinálva szignifikánsan csökkentette a munkából való hiányzást (absenteeism) és a munka-teljesítmény csökkenést (presenteeism) a placebo+metotrexát csoporthoz képest. Jelentősen csökkent a háztartásban az elvesztett napok száma, a háztartásban a >50%-os munkaképességgel töltött napok száma, és a családi, szociális és szabadidős tevékenységekben elvesztett napok száma is az aktív terápiás csoportban a placebo csoporthoz képest. A certolizumab pegol+metotrexát kombinációs terápia csoportban a javulás már a 4. héten jelentkezett és megmaradt a vizsgálat végéig (12 hónap a RAPID 1, 6 hónap a RAPID 2 vizsgálatban).

5.2.3 Klinikai hatásosság találatainak beválogatása – komparátorok

5.2.3.1 Beválogatott vizsgálatok – adalimumab, etanercept, infliximab

29 RCT^{18, 19, 21, 34, 37-39 45, 58, 61, 64, 75, 79, 80, 89-91, 102, 104, 114 123, 127, 128, 133-136, 140} szerepelt Chen és kollégáinak³⁰ tanulmányában (NICE értékelés), ezek a 2005. februárig publikált vizsgálatok. A 2005. február 2. és 2009. augusztus 16. között elvégzett keresésünk összesen 242 találatot eredményezett, 100 találatot infliximab, 97 találatot etanercept és 45 találatot adalimumab esetében. Ezek közül 10 találat^{6, 21, 34, 40, 49, 57, 108, 124, 130, 140} volt RCT, amelyek a 3 hatóanyag valamelyikét vizsgálták RA indikációban. A 10 találatból 3 RCT – Breedveld 2006²¹, Combe 2006³⁴, Westhovens 2006¹⁴⁰ – absztrakt formátumú publikációként már szerepelt Chen és kollégáinak tanulmányában, ezért keresésünk 6 új RCT-t^{6, 40, 49, 108, 124, 130} eredményezett.

A teljes keresésnek megfelelő 36 találat közül tehát összesen 12 vizsgálatot vontunk be az elemzésünkbe, 24 RCT-t kizártunk, mert nem felelt meg a beválogatási feltételeinknek. A publikált RCT-eket, valamint a beválogatás és a kizárás okait mellékletben mutatjuk be. (10.10 melléklet).

Az adalimumab vizsgálatok közül a fent bemutatott stratégia alapján 6 RCT-t találtunk, ezek közül 5 vizsgálat elrendezése felel meg a metaanalízisben megjelenő kezelési ágaknak: Furst 2003 – STAR vizsgálat⁴⁵, Keystone 2004⁶¹, Weinblatt 2003 – ARMADA¹³⁵, van de Putte 2004¹²⁸ valamint a Miyasaka 2008⁸⁸ vizsgálat. A 6 RCT között két monoterápiát vizsgáló tanulmány volt,^{88, 128} ezeket kihagytuk a további elemzésből.

Az etanercept RCT-k közül hármát, a Weinblatt 1999¹³⁴ és az Emery 2008 - COMET⁴⁰ és Moreland 1999⁹¹ vizsgálatot vonunk be ebbe a további elemzésbe. Két vizsgálatban^{90, 91} az etanercept monoterápiát vizsgálták, ezeket nem válogattuk be a metaanalízisbe.

Az 5, keresésünknek megfelelő infliximab RCT-ből 4-et vonunk be a további elemzésbe: Maini 1998⁷⁹, Maini 1999 - ATTRACT vizsgálat⁷⁹, és Westhovens 2006 – START vizsgálat¹⁴⁰, valamint a Schiff 2008¹⁰⁸ vizsgálat. A Taylor 2004 vizsgálat¹²³ azonban nem kerül be a továbbiakban elemzésre kerülő vizsgálatok közé az alacsony betegszáma miatt, továbbá mert a vizsgálatban 5 mg/kg adagolás szerepelt.

A 12 beválogatott vizsgálatban a TNF-alfa gátlók különböző adagolása szerepelt. A vizsgálatokból azokat a vizsgálati ágakat vontuk be az elemzésbe, ahol az infliximab 3 mg/kg adagolásban (indukciós kezelést követően nyolchetente), az etanercept heti 2x25 vagy 1x50 mg-os adagolásban, az adalimumab pedig kéthetente 40 mg-os adagolásban szerepelt.

5.2.3.2 *Beválogatott vizsgálatok - tocilizumab*

A 2009. augusztus 16-án lezárt keresés eredményeként 29 hivatkozást találtunk a megadott keresési stratégia alapján. A 23 találatot zártunk ki, amelyek közül 10 találat korábbi vizsgálatok alapján készített irodalmi áttekintés volt és 2 összefoglaló tanulmány volt, ezért nem válogattuk be a vizsgálatba. A találatok közül 6 azért nem került be a további elemzésbe, mert nem a keresési feltételnek megfelelő biológiai terápia alkalmazását vizsgálja, ill. egy tanulmány nem klinikai vizsgálatot tartalmazott. 3 esetben juvenilis idiopathias arthritis indikációban kaptunk találatokat, így azok kizárásra kerültek a további elemzésből. Egy RA-val foglalkozó RCT-t azért nem vontunk be a további elemzésbe, mert kis betegszámú fázis I, II. vizsgálat volt. Összesen 6^{41, 48, 81, 93, 94, 111} volt a keresési feltételnek megfelelő RCT, amely a tocilizumabot vizsgálta. Ezek közül két kiválasztott RCT-t a metaanalízisbe nem válogattunk be, mert követési idejük kevesebb volt 24 hétnél.^{81, 93} Egy RCT-t⁴¹ azért hagytunk ki a metaanalízisből, mert az TNF-alfa gátló elégtelenség után vizsgálta a tocilizumab+MTX kombinációs terápia hatásosságát, egyet pedig azért, mert monoterápiában vizsgálta a szer hatását.⁹⁴

5.2.3.3 *Beválogatott vizsgálatok - golimumab*

A 2009. augusztus 16-án lezárt keresés eredményeként 6 hivatkozást találtunk a megadott keresési stratégia alapján. Három találatot zártunk ki, amelyek közül 2 összefoglaló közlemény volt, egy találat pedig placebo-kontroll nélküli vizsgálat volt. Három 3 RCT-t eredményezett így a találatunk, amelyek közül 1 vizsgálatot válogattunk be a metaanalízisbe⁶², mivel ez vizsgálta 50 mg + MTX kombinációs terápiában a szer hatását, DMARD elégtelenség után.

A vizsgálatok fő jellemzőit, terápiáinként csoportosítva, táblázatokban a mellékletekben (10.11 Melléklet) foglaltuk össze. (Tocilizumab - 21. Táblázat, Golimumab - 22. Táblázat, Infliximab

-

23. Táblázat, Adalimumab - 24. Táblázat, Etanercept - 25. Táblázat)

5.2.4 A biológiai terápiák eredményeinek metaanalízise

5.2.4.1 Biológiai kezelés hatásossága placebohoz hasonlítva

Metaanalízisünkben a Magyarországon forgalomban lévő biológiai szerek és az EMEA engedéllyel rendelkező (tocilizumab) vagy várhatóan a közeljövőben azt megkapó (golimumab) gyógyszerek hatásosságát és biztonságát klinikai hatásosságát és biztonságosságát értékeltük.

A klinikai hatásosság értékelésekor kétféleképpen kezelhetjük a különböző időpontban értékelt végpontokat. Együtt értékelhetjük a különböző időpontban mért eredményeket és a következtetések megfogalmazásakor a heterogenitástól is függően figyelembe vesszük. A másik lehetőség, hogy csak közel azonos időtávon értékelt eredményeket kombinálunk, biztosítva ezzel, hogy egyforma végpontokat kombináljunk. Ez utóbbi megközelítésnek a hátránya, hogy a vizsgálatok eltérő időtávja miatt kevesebb beteg eredményeit tudjuk kombinálni. Metaanalízisünkben a második megközelítést választottuk, és a klinikai hatásosság értékelésekor a legalább 24 hetes követési idővel rendelkező vizsgálatokat hasonlítottuk össze.

A beválogatott vizsgálatokat terápiás áganként táblázatban foglaltuk össze. (7. Táblázat)

7. Táblázat: A metaanalízisbe beválogatott vizsgálatok, terápiás áganként

Certolizumab pegol 200 mg kéthetente	Adalimumab 40 mg kéthetente	Etanercept 2x25 mg hetente	Infliximab 3 mg/kg nyolchetente	Golimumab 50 mg négy hetente	Tocilizumab 8 mg/kg négyhetente
Biológiai + DMARD terápia, követési idő legalább 24 hét, hagyományos DMARD elégtelenség után					
Keystone 2008	Furst 2003 STAR	Weinblatt 1999	Maini 1998	Keystone 2008 GO- FORWARD	Smolen 2008 OPTION
Smolen 2009	Keystone 2004	Emery 2008 COMET	Maini 1999 ATTRACT		Genovese 2008 TOWARD
	Weinblatt 2003		Westhovens 2006		
			Schiff 2008 ATTEST		

A tolerálhatósági és biztonsági végpontok elemzését azonban biológiai szerenként közöljük, együtt kezelve a különböző vizsgálati ágakban szereplő vizsgálatokat.

Összesen 14 vizsgálattal, 6 739 beteg adatai alapján elemeztük a MTX-szel kombinált biológiai terápia hatását MTX-elégtelenség után.

A certolizumab pegol és a komparátor biológiai terápiák egyes végpontokra vonatkozó relatív hasznainak (RR) és relatív különbségeinek (RD) értékét, valamint a hozzájuk tartozó konfidenciaintervallumokat táblázatban foglaltuk össze, biológiai terápiánként (CZP - 8. Táblázat, és a komparátorok eredményeit tartalmazó táblázatok a 10.12 mellékletben: adalimumab - 28. Táblázat, etanercept - 29. Táblázat, infliximab - 30. Táblázat).

A heterogenitás a végpontok többségénél jelentős volt, ezért véletlen hatású modellt használtunk az eredmények számításakor.

8. Táblázat: A certolizumab pegol 200 mg + MTX vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel, DMARD elégtelenséget követően

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Certolizumab pegol 200 mg + MTX, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	2 ^{60, 109}	965	RR (M-H, véletlen)	5,04 [3,38, 7,52]
ACR50 válasz aránya	2 ^{60, 109}	965	RR (M-H, véletlen)	6,32 [3,15, 12,66]
ACR70 válasz aránya	2 ^{60, 109}	965	RR (M-H, véletlen)	8,24 [3,89, 17,44]
ACR20 válasz aránya	2 ^{60, 109}	965	RD (M-H, véletlen)	0,47 [0,42, 0,52]
ACR50 válasz aránya	2 ^{60, 109}	965	RD (M-H, véletlen)	0,30 [0,25, 0,34]
ACR70 válasz aránya	2 ^{60, 109}	965	RD (M-H, véletlen)	0,17 [0,13, 0,20]
Certolizumab pegol 200 mg + MTX, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel biztonsági és tolerálhatósági végpontok				
Összes visszavonás	1 ¹⁰⁹	373	RR (M-H, véletlen)	0,34 [0,28, 1,42]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	1 ¹⁰⁹	373	RR (M-H, állandó)	2,84 [0,64, 12,62]
Hatástalanság miatti visszavonás	1 ¹⁰⁹	373	RR (M-H, véletlen)	0,26 [0,20, 0,33]
Nem kívánt események gyakorisága	1 ¹⁰⁹	371	RR (M-H, véletlen)	1,07 [0,88, 1,31]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	2 ^{60, 109}	965	RR (M-H, véletlen)	2,14 [1,24, 3,69]
Súlyos fertőzések gyakorisága	1 ¹⁰⁹	373	RR (M-H, állandó)	8,81 [0,51, 151,41]

* A hatás mindig az alkalmazott statisztikának megfelelően értelmezhető. RR: relatív arány, a biológiai kezelés placebóhoz viszonyított relatív hatásossága. RD: arány különbség, a biológiai kezelés és a placebo hatásossága közötti abszolút különbség nagysága

A DMARD elégtelenség utáni kombinációs biológiai kezelés esetében az ACR20, ACR50 és ACR70 kritériumok szerint reagáló betegek aránya az etanerceptet kivéve mindegyik biológiai terápia esetében szignifikánsan magasabb, mint placebo kezelés mellett. A hatás etanercept esetében is kedvezőbb, de ez esetben nem szignifikáns.

A metaanalízisek eredményét összefoglaló ábrák a mellékletben találhatóak. (ACR20 - 31. Táblázat, ACR50 végpont - 32. Táblázat, ACR70 végpont - 33. Táblázat)

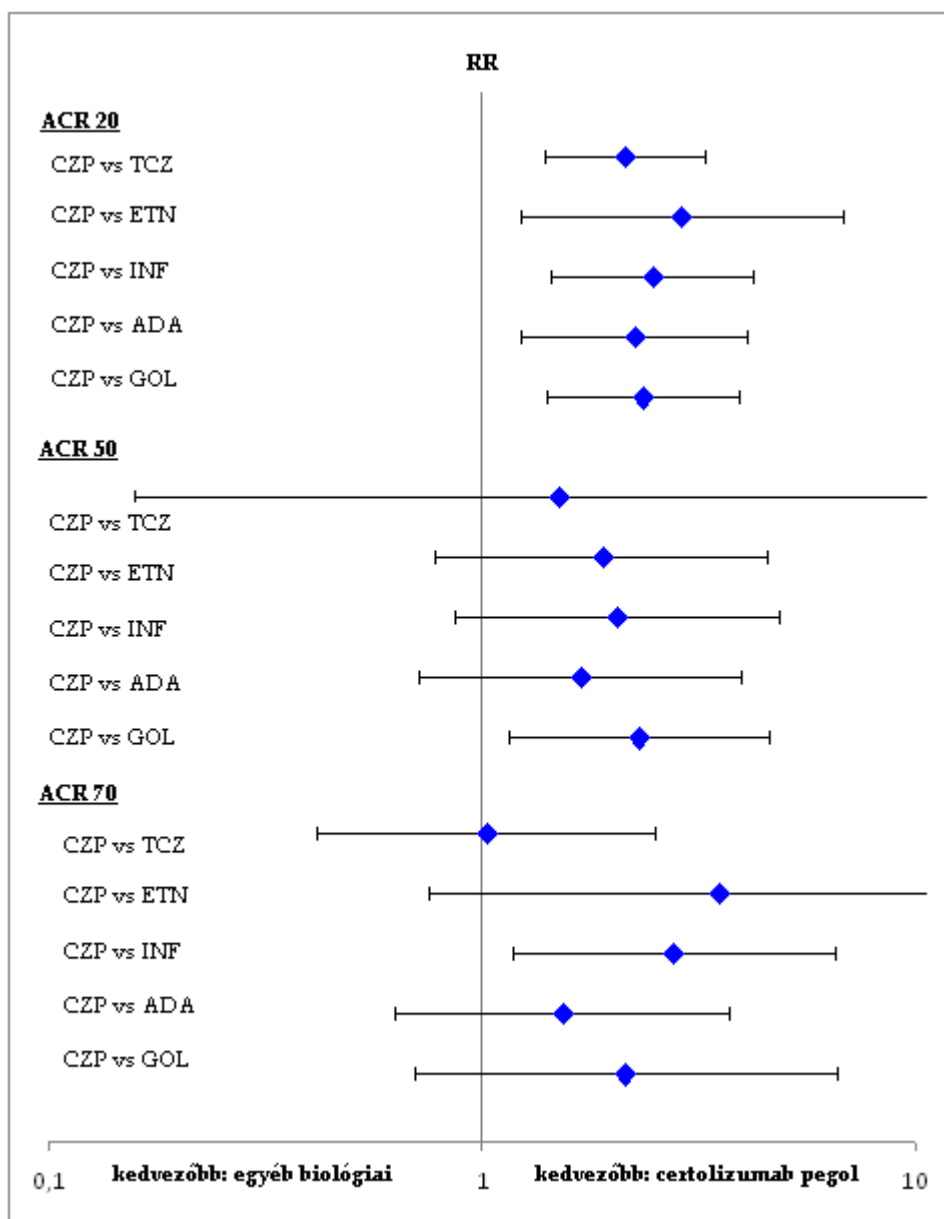
5.2.4.2 Biológiai kezelések hatásosságának indirekt összehasonlítása

Elvégeztük a TNF-alfa gátló kezelések indirekt összehasonlítását Bucher és munkatársainak módszere szerint²⁸. A 200 mg CZP+MTX terápia metaanalízisének eredményeit hasonlítva a

többi terápiával azt kapjuk eredményül, hogy az ACR kritériumoknak való megfelelés alapján a certolizumab pegol terápia hatásosabb a komparátoknál. Az ACR20 kritérium szerint összehasonlítva, a certolizumab pegol mindegyik más biológiai terápiánál hatásosabbnak bizonyult. ACR50 végpont esetén a golimumabhoz képest kaptunk szignifikáns különbséget, de a többi komparátorhoz képest is hatásosabb volt a certolizumab pegol. ACR70 kritériumnak megfelelés alapján az infliximab terápiához képest mutatott szignifikánsan jobb hatásosságot a szer. (2. ábra)

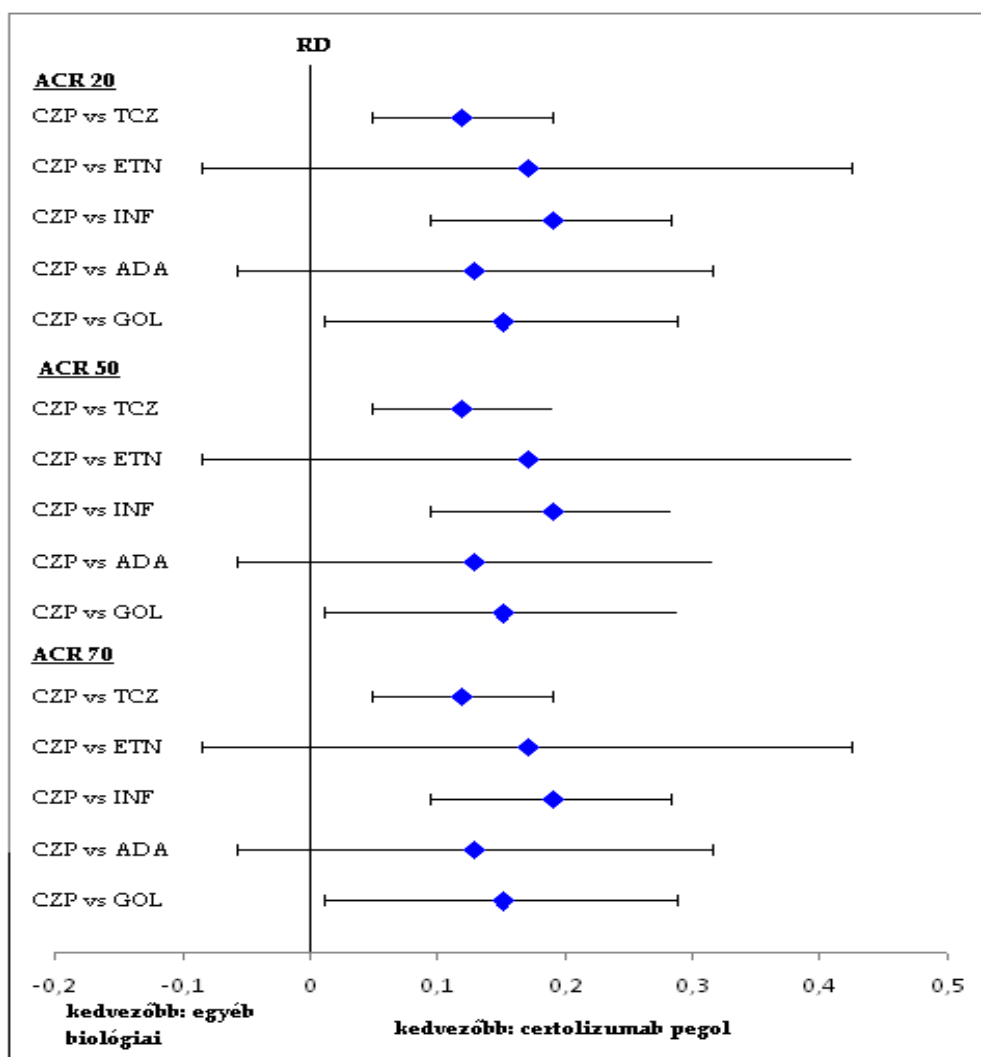
Az ACR végpontokra elkészítettük az indirekt összehasonlítást az egyes kritériumoknak való megfelelés relatív különbsége alapján is. Mindhárom végpont esetén hatásosabb volt a certolizumab pegol 200 mg terápia más biológiai szerekhez képest, tocilizumabhoz, infliximabhoz és golimumabhoz hasonlítva pedig szignifikánsan jobbnak bizonyult ACR20, ACR50 és ACR70 alapján is. (3. ábra)

2. ábra: ACR válaszok aránya szerinti indirekt összehasonlítás kombinált terápiában, elégtelen DMARD kezelés után, relatív haszon alapján



Az indirekt összehasonlításunkban a certolizumab pegolhoz hasonlítottuk a többi biológiai kezelést. Az összehasonlításban első helyen szereplő certolizumab pegol szerepel a számlálóban. Tehát a relatív haszon 1-nél nagyobb értékei az első helyen szereplő hatóanyag kedvezőbb hatását jelentik. A vízszintes vonalak jelölik a 95%-os konfidencia intervallumot, a rombuszok pedig a relatív arány értékét. (Rövidítések: CZP - certolizumab pegol 200 mg kéthetente, ETN – etanercept 2x25 mg hetente, INF – infliximab 3 mg/kg nyolchetente, TCZ – tocilizumab 8 mg/kg négyhetente, GOL – golimumab 50 mg négyhetente)

3. ábra ACR válaszok aránya szerinti indirekt összehasonlítás kombinált terápiában, elégtelen DMARD kezelés után, relatív különbség alapján



Az indirekt összehasonlításunkban a certolizumab pegolhoz hasonlítottuk a többi biológiai kezelést. Az összehasonlításban első helyen szereplő certolizumab pegol szerepel a különbség első helyén. Tehát a relatív különbség 0-nál nagyobb értékei az első helyen szereplő hatóanyag kedvezőbb hatását jelentik. A vízszintes vonalak jelölik a 95%-os konfidencia intervallumot, a rombuszok pedig a relatív különbség értékét. (Rövidítések: CZP - certolizumab pegol 200 mg kéthetente, ETN – etanercept 2x25 mg hetente, INF – infliximab 3 mg/kg nyolchetente, TCZ – tocilizumab 8 mg/kg négyhetente, GOL – golimumab 50 mg négyhetente)

5.2.4.3 A biológiai kezelések biztonsági és tolerálhatósági végpontjainak értékelése

Elkészítettük a metaanalízist és az indirekt összehasonlítást a biztonsági és tolerálhatósági végpontokra is. Az egyes tanulmányokból azon vizsgálati ágakat vontuk be az elemzésbe, ahol az alkalmazási előiratokban szereplő adagolás szerint kapták a betegek a biológiai kezeléseket. A 14 vizsgálatban összesen 5 821 beteg adatait elemeztük. Nem minden végpont esetében közöltek a publikációkban a metaanalízisben felhasználható formában biztonsági eredményeket, ezért az értékelt vizsgálatok és betegek száma végpontonként eltérő. A heterogenitás a végpontoknál jelentős volt, ezért a 'Nem-kívánt események miatti visszavonás' kivételével a biztonsági és tolerálhatósági végpontok esetében véletlen hatású modellt használtunk az eredmények számításakor.

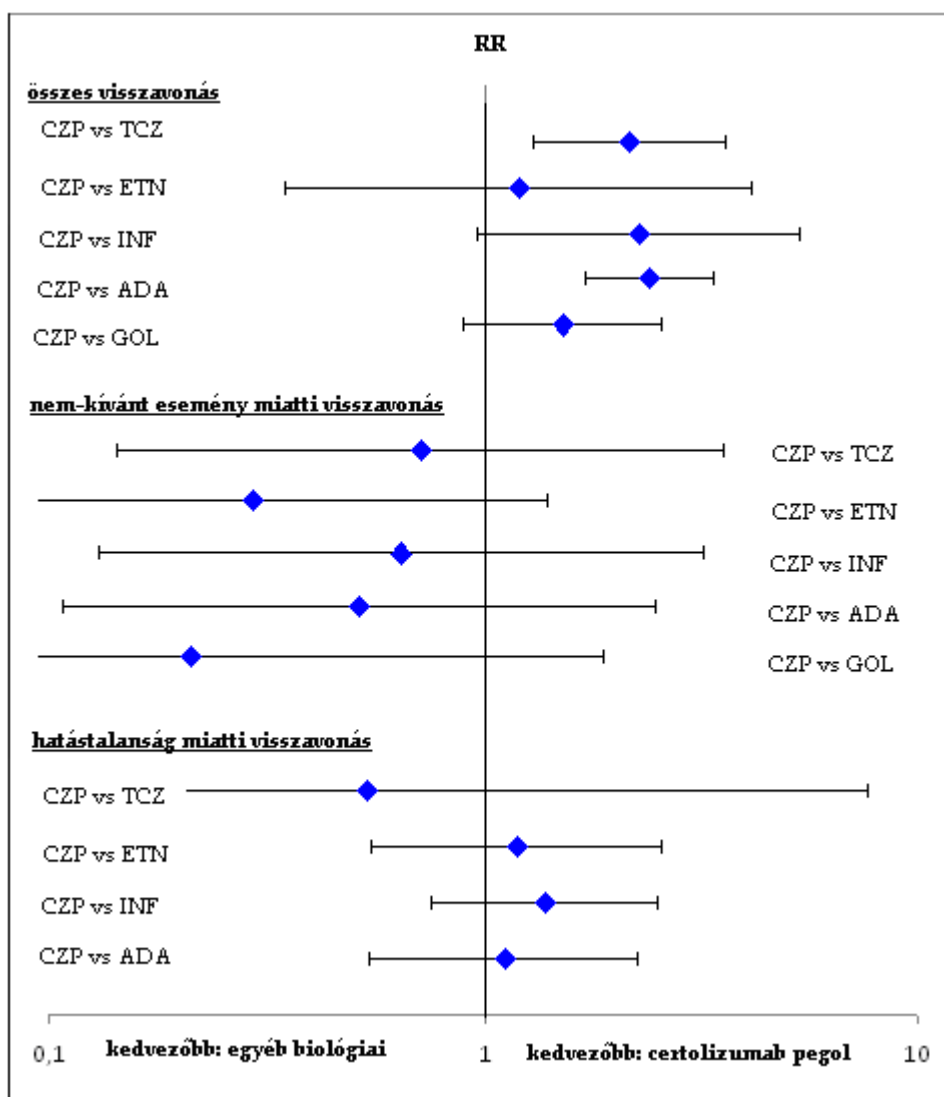
Az egyes terápiák metaanalízisének eredményét táblázatban foglaltuk össze. (CZP - 8. Táblázat, és a komparátorok eredményeit tartalmazó táblázatok a 10.12 mellékletben: adalimumab - 28. Táblázat, etanercept - 29. Táblázat, infliximab - 30. Táblázat). Az eredmények egy ábrában összefoglalva a mellékletben találhatóak:

- összes visszavonás: 34. Táblázat
- nem-kívánt események miatti visszavonás: 35. Táblázat
- hatástalanság miatti visszavonás: 36. Táblázat
- nem-kívánt események gyakorisága: 37. Táblázat
- súlyos nem-kívánt események gyakorisága: 38. Táblázat
- súlyos fertőzések gyakorisága: 39. Táblázat

5.2.4.4 A tolerálhatósági és biztonsági végpontok indirekt összehasonlítása

Elvégeztük a tolerálhatósági és biztonsági végpontok indirekt összehasonlítását is. Az összes visszavonások számát elemezve, szignifikáns különbséget kaptunk a certolizumab pegol javára tocilizumabhoz és adalimumabhoz képest. A többi végpont esetében nem találtunk szignifikáns különbséget egyik biológiai terápia javára sem az egyes összehasonlításokban.

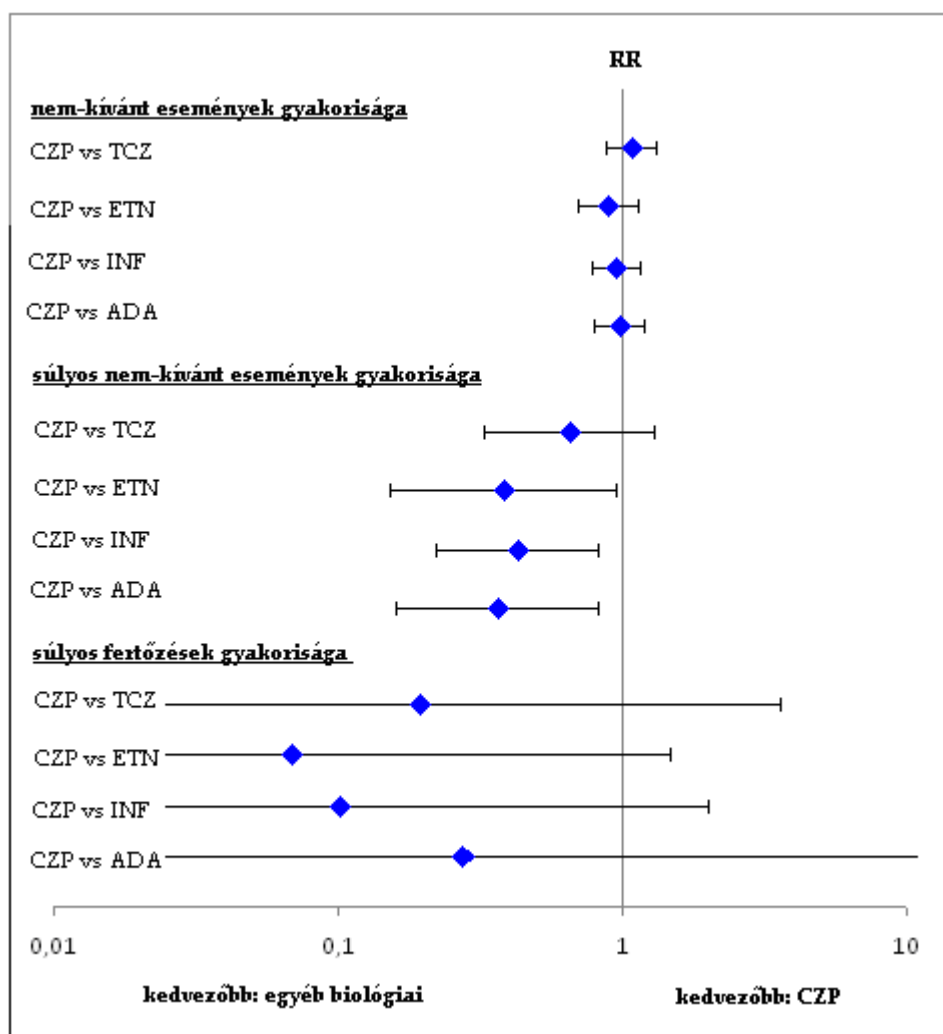
4. ábra Tolerálhatósági végpontok indirekt összehasonlítása*



Az indirekt összehasonlításunkban a certolizumab pegol szerepel a nevezőben, ezért a relatív haszon 1-nél nagyobb értékei azt jelentik, hogy certolizumab pegol kezelés mellett kevesebb volt a nem kívánt események gyakorisága, mint a komparátor kezelésnél.

*Az összehasonlítás eredményeit befolyásolja az eltérő vizsgálat tervezés. Ennek hatását részletesen a 5.2.5 fejezetben vizsgáltuk.

5. ábra Biztonsági végpontok indirekt összehasonlítása



Az indirekt összehasonlításunkban a certolizumab pegol szerepel a nevezőben, ezért a relatív haszon 1-nél nagyobb értékei azt jelentik, hogy certolizumab pegol kezelés mellett kevesebb volt a nem kívánt események gyakorisága, mint a komparátor kezelésnél.

*Az összehasonlítás eredményeit befolyásolja az eltérő vizsgálat tervezés. Ennek hatását részletesen a 5.2.5 fejezetben vizsgáltuk.

5.2.5 Érzékenység vizsgálat

A biológiai kezelések hatásosságát korábban már számos klinikai vizsgálat is bizonyította. Ezért etikai megfontolásokból az újabb készítmények vizsgálatainak tervezésekor a placebo

ágon a nem reagáló betegeknek „menekülési terápiát” biztosítottak, vagyis az aktív kezelést kapták a továbbiakban. A certolizumab pegol vizsgálatoknál ez azt jelentette, hogy a 16. hét után a placebo csoportban a betegek több mint 90%-a áttért certolizumab pegol kezelésre. Ezek a betegek tehát rövidebb ideig kaptak placebo kezelést, mint certolizumab pegol kezelést, ami torzítja az eredményeket. A rövidebb idő alatt kevesebb mellékhatás jelentkezik, ami a relatív arányt megemeli. Ez látszik is a súlyos nem kívánt események és a súlyos fertőzések indirekt összehasonlítás eredményein (5. ábra), ami a certolizumab pegol vizsgálatokban 2-3-szor magasabb relatív arányokat mutat, mint a többi biológiai kezelésnél.

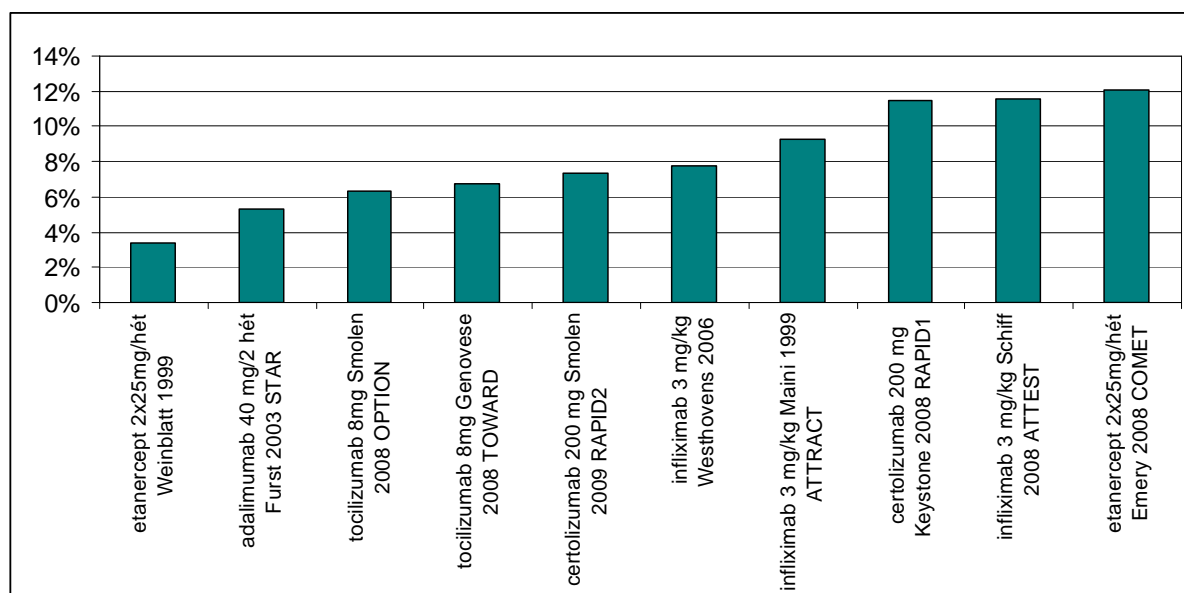
Ezért két különböző módon is összehasonlítottuk a biztonsági eredményeket a fenti két végpont esetében:

1.) Összehasonlítottuk a különböző kezeléseknél az aktív ágon jelentkező mellékhatások gyakoriságát

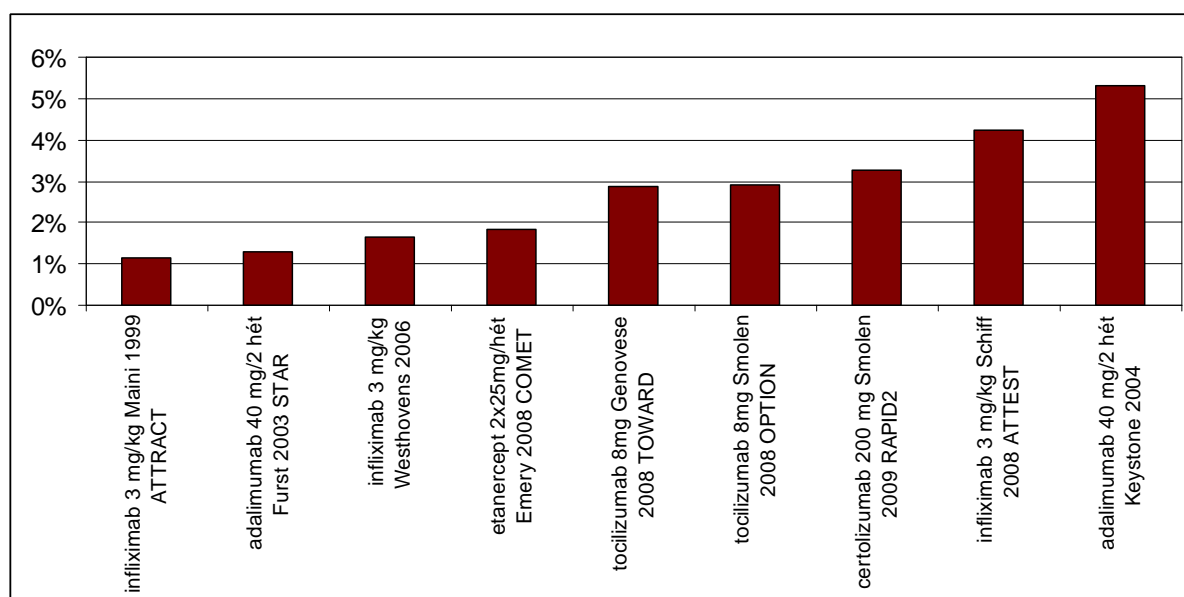
2.) A certolizumab pegolnál a betegeikkel korrigált eredményeket hasonlítjuk össze a többi biológiai kezeléssel, ami kiegyenlíti az eltérő időhosszt.

1.): Két ábrán (6. ábra és 7. ábra) mutatjuk meg, hogy a vizsgálatok aktív ágain milyen arányú volt a súlyos nem-kívánt események és a súlyos fertőzések gyakorisága. Az eredmények szerint certolizumab pegol kezelés mellett a súlyos nem-kívánt események gyakorisága nem tér el a többi TNF-alfa gátló és a tocilizumab vizsgálatokban leírt gyakoriságtól.

6. ábra A súlyos nem-kívánt események gyakorisága a metaanalízisbe bevont vizsgálatok aktív ágain



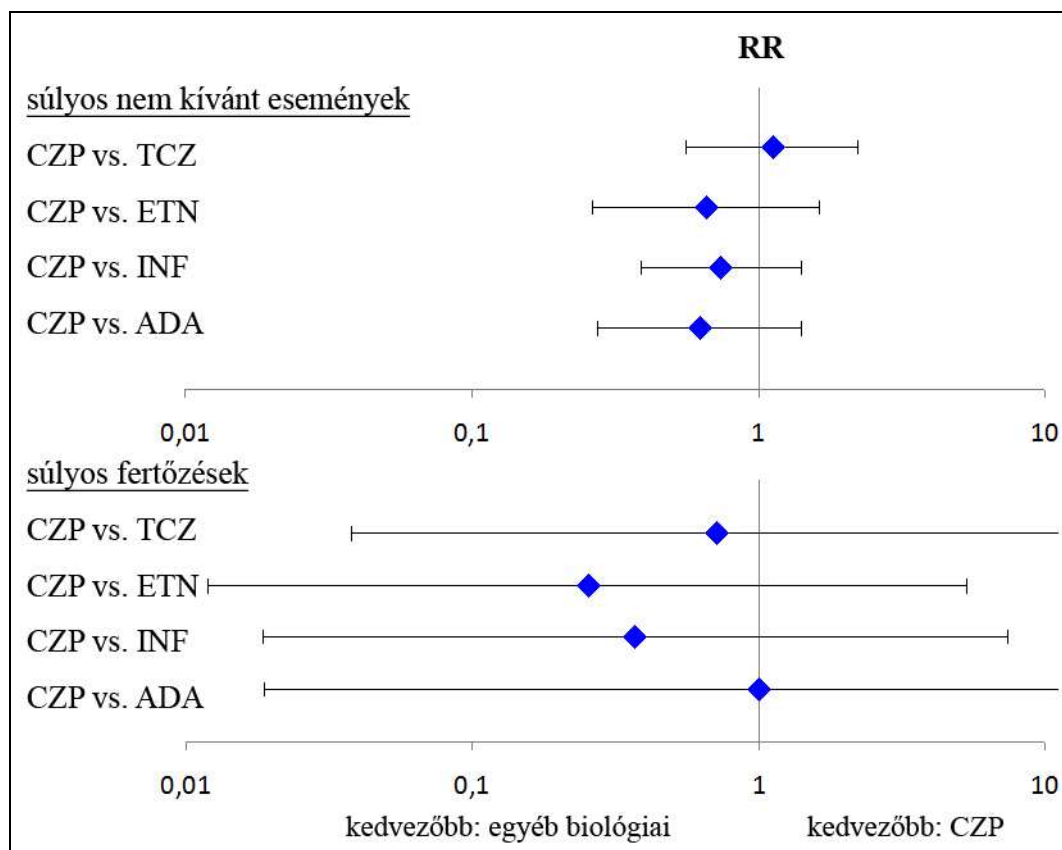
7. ábra A súlyos fertőzések gyakorisága a metaanalízisbe bevont vizsgálatok aktív ágain



2.): A certolizumab pegol vizsgálatok közül a RAPID 1 vizsgálatban közölték a szerzők a biztonsági adatokat úgy, hogy a nem-kívánt események gyakoriságát 100 betegre adták meg. Ez alapján kiszámoltuk a relatív kockázatokat és elvégeztük az indirekt összehasonlítást a többi biológiai készítménnyel (8. ábra). Ebben a megközelítésben a certolizumab pegol

kezelés mellett hasonló arányban fordulnak elő súlyos nem-kívánt események és súlyos fertőzések, mint a többi biológiai kezelésnél.

8. ábra A certolizumab pegol biztonsági végpontjainak betegévek szerinti összehasonlítása a komparátor biológiai kezelésekkkel



Az eltérő vizsgálat tervezés miatt a certolizumab pegol esetében a 100 betegévre megadott gyakoriságok arányával számoltunk

5.3 Következtetések

A certolizumab pegol biológiai szer alkalmazásával kapcsolatban jó minőségű tudományos bizonyítékok állnak rendelkezésre. Ezek alapján elkészítettük a szer klinikai hatékonyság és biztonsági végpontjainak metaanalízisét, valamint az indirekt összehasonlítás módszerével megnéztük ezek arányát és eltérését a komparátorokhoz képest. A metaanalízis eredményeként azt kaptuk, hogy az ACR kritériumoknak való megfelelés aránya alapján a certolizumab pegol minden esetben szignifikánsan jobbnak bizonyult a placebo-kontroll ágnál. A komparátorokhoz képest azt tudjuk megállapítani, hogy a klinikai hatékonyság végpontjaiban a certolizumab pegol kezelés legalább olyan hatásos, mint a többi biológiai kezelés, több esetben pedig szignifikánsan kedvezőbb hatást mutatott (ACR20 végpont esetén mindegyik komparátorhoz képest szignifikánsan kedvezőbb a certolizumab pegol hatása). A tolerálhatósági és biztonsági végpontok esetén heterogénebb képet kaptunk, több végpont esetében is a certolizumab pegol kezelés mellett a nem-kívánt események relatív gyakorisága magasabb volt, mint a komparátor biológiai kezeléseké.

Azonban a certolizumab pegol randomizált kontrollált vizsgálatokban a komparátor tanulmányokhoz képest némileg eltérő vizsgálat tervezés került alkalmazásra. A 16. hét után a placebo ág nem reagáló betegei nagy arányban áttértek az aktív kezelésre (etikai szempontok miatt). Ez befolyásolta a súlyos nem-kívánt események és súlyos fertőzések gyakoriságának értékeit, ugyanis a placebo ágon kevesebb idő állt rendelkezésre a nem-kívánt események kialakulására.

Ezért a két biztonsági végpontra elvégeztük az adatok érzékenységvizsgálatát is, az eltérés miatti torzítás elkerülése céljából. Megnéztük, hogy az aktív ágakon mekkora a nem-kívánt események gyakorisága, illetve a beteg-évek alapján is elvégeztük az indirekt összehasonlítást. Az eredmények szerint a certolizumab pegol terápia hasonló értékeket eredményez a biztonsági és tolerálhatósági végpontokat tekintve, mint a komparátorok. Ha a certolizumab pegol kezelésnél a beteg évekre eső relatív arányokat hasonlítjuk a többi biológiai kezeléshez, a nem-kívánt események relatív arányában nincs szignifikáns különbség (5. ábra vs. 8. ábra).

6 A RHEUMATOID ARTHRITIS ELSŐVONALBELI BIOLÓGIAI TERÁPÁI (ADALIMUMAB, CERTOLIZUMAB PEGOL, ETANERCEPT, GOLIMUMAB, INFlixIMAB ÉS TOCILIZUMAB) – AZ EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI SZAKIRODALOM ÁTTEKINTÉSE ÉS ÉRTÉKELÉSE (BRODSZKY VALENTIN)

Fő megállapítások:

A szakirodalomban adalimumab, etanercept és infliximab szerekkel állnak rendelkezésre egészség-gazdaságtani elemzések. A certolizumab pegol költség-hatékonyságáról eddig nem publikáltak elemzést.

A biológiai terápiák költség-hatékonysága olyan aktív RA betegek esetén, akiknél az előzetesen adott hagyományos DMARD kezelés hatástalan volt, illetve a terápiát a betegek nem tolerálták, az egyes országokban a szokásosan elfogadható költséghatékonysági sávban van. A tanulmányok eredményei közötti igen jelentős számszerű eltéréseket, a különböző módszertan okozza.

6.1 Módszer

Az egészség-gazdaságtani irodalom áttekintésével az a célunk, hogy áttekintő képet adjunk az elemzésünkben vizsgált certolizumab pegol és a komparátor szerek (adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab, golimumab) költség-hatékonyságáról RA-ban.

Szisztematikus irodalomkeresést végeztünk a certolizumab pegol hatóanyagra és komparátoraira a Medline adatbázisban 2009. szeptember 10-ig bezárólag. A tanulmányok keresés során felhasználtuk Májer és munkatársainak korábbi, 2005. augusztusban lezárt szisztematikus áttekintését⁸² és kiegészítettük 2009. szeptember 10-ig.

A keresési stratégiát Mellékletben közöljük (10.13 Melléklet)

Az újonnan regisztrált, jelen tanulmányunk tárgyát képező certolizumab pegol esetében a keresést kiterjesztettük a NICE, az NHS (DARE, ENHS, HTA) adatbázisokra, az EULAR és az ISPOR konferencia absztraktokra is.

A következő beválogatási feltételeket használtunk:

- vizsgált populáció: rheumatoid arthritisben szenvedő betegek
- készítmények: certolizumab pegol, adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab, golimumab

- QALY értékelése
- növekményi költség értékelése

A beválogatott és kizárásra került közleményeket és a kizárás indokait a 10.14 Mellékletben ismertetjük.

6.2 Eredmények

6.2.1 Certolizumab pegol

Certolizumab pegol hatóanyagra nem találtunk egészség-gazdaságtani elemzést.

6.2.2 Komparátorok

Májor 2006-os⁸² irodalmi áttekintésében (Medline) 13 tanulmány (15 citáció) szerepelt^{15-17, 22, 31-33, 55, 65, 66, 106, 107, 138, 141}, ezek a TNF-alfa gátlók költség-hatékonyságát elemezték.

A 2005.07.31-2009.09.10 között elvégzett keresésünkkel a Medline adatbázisban összesen 89 közleményt azonosítottunk, ezek közül 11 felelt meg a beválogatási kritériumainknak, ezek az adalimumab, etanercept és infliximab szereket elemezték. Tocilizumab és golimumab szerekre nem találtunk a kritériumainknak megfelelő tanulmányt.

A NICE 2007 októberben közölt technológia-elemzési jelentést az adalimumab, etanercept és az infliximab RA-ban történő alkalmazásáról (<http://www.nice.org.uk/Guidance/TA130>). A tocilizumab és golimumab szerekre nem találtunk értékelhető tanulmányt.

6.2.3 Az egészség-gazdaságtani vizsgálatok fő jellemzői és eredményei

Betegség-progresszió

A betegség-progressziót az egyes elemzések általában HAQ alapján határozták meg a modellekben. Welsing (2004) modellje¹³⁸ ezzel szemben a betegség aktivitáson (DAS28) alapul. A modellek jellegétől függően, vagy irodalmi adatokon alapuló HAQ/év progresszió ütemmel számoltak, vagy pedig kohorszok alapján kialakított HAQ indexen alapuló átmeneti-valószínűség mátrixokat alkalmaztak. A szakirodalomban általánosan elfogadott progresszió 0,03 HAQ/év, míg a klinikailag szignifikánsnak tartott HAQ változás 0,25 HAQ. Az

átmeneti-valószínűség mátrixokban a betegek besorolása 0,5 – 1,0 egységnyi HAQ alapján történt. Ezen felül az egyik modell^{16, 141} tovább differenciálta a betegeket betegség-progresszióra vonatkozóan, az alkalmazott DMARD terápia alapján. Egy másik modell⁶⁸ a betegség aktivitása alapján különböztette meg a betegeket HAQ csoportokon belül, és ennek megfelelően eltérő progresszióval és hasznosság értékkel számolt.

Mortalitás

Mortalitásra vonatkozóan, a kialakított időhorizonttól is függően, a különböző modellek eltérő szorzókkal kalkuláltak. (RA specifikus halálozás: az adott életkorban megfigyelt átlagos halálozási arányszám szorozva az RA miatti többlethalálozás értékével.) Van olyan modell, mely nem számolt RA-val kapcsolatos extra mortalitással^{14, 65, 66}. Más modellek szerint a korra és nemre azonos, populációs mortalitási adatokhoz képest a HAQ 1 ponttal való növekedése 1,33-al^{17, 22, 33} illetve 1,77-tel^{16, 141} emeli a mortalitás rizikóját. Egyik modell⁶⁸ a HAQ funkcionális állapoton belül megkülönböztette a betegség aktivitást is, és a két faktortól függően eltérő mortalitási szorzóval számolt.

Fokozott mortalitás alkalmazása a modellben azonban azzal a feltételezéssel is jár, hogy ha az alkalmazott új készítmények csökkentik a betegség progresszióját egyúttal a mortalitás is csökken, bár a TNF-gátlók ilyen hatása egyelőre kevésbé megalapozott ill. a modellek közlése idején ez irányú hosszú távú obszervációs adatok értelemszerűen még nem álltak rendelkezésre.

Életminőség, hasznosság

A hasznosság (életminőség) mérésére három mércét használtak a vizsgált modellekben. Ezek a Vizuális Analóg Skála (VAS - a beteg értékelése a betegség aktivitásáról), az EQ-5D és a HUI (Health Utility Index) voltak. A QALY számításához használatos EQ-5D kérdőívvel mért egészségi állapot hasznossága szoros kapcsolatot mutat a HAQ indexszel. A modellek egyik csoportja irodalmi adatokon alapuló függvénnyel számította a HAQ indexhez társítható hasznosság értéket ($EQ-5D = 0,862 - 0,327 \times HAQ$), másik csoportja pedig kohorszokban mért átlagos EQ-5D adatokkal számolt HAQ stádiumonként az átmeneti-valószínűség mátrixokban.

Marra és munkatársai⁸⁴ áttekintették a különböző hasznosság mérő módszerek alkalmazásával kalkulált QALY értékeket és azt tapasztalták, hogy az eltérő módszertannal végzett elemzések lényegesen eltérő eredményre vezetnek.

Brennan és mtsai (2007) a brit biológiai terápia RA regiszter adatai alapján modellezték a TNF-alfa gátlók költséghatékonyságát és a betegkövetés során az EULAR javulási kritériumok szerinti csoportokban mért hasznosság értékekkel számoltak (a regiszterben 6 havonta alkalmazzák a hasznosság mérésre is alkalmas SF-6D kérdőívet).

9. Táblázat A biológiai terápiák egészség-gazdaságtani értékeléseinek eredményei

Nr	Szerzők és évszám	Hatóanyag (dózis)	terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége
1.	<i>Choi és mtsai (2000)*</i>	etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	34 800 amerikai dollár / ACR 70% 42 600 amerikai dollár / ACR20%
2.	<i>Jobanputra és mtsai (2002)</i>	infliximab és etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	etanercept 83 000 angol font / QALY infliximab 115 000 angol font / QALY**
3.	<i>Wong és mtsai (2002)</i>	infliximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	30 500 amerikai dollár / QALY
4.	<i>Kobelt és mtsai (2003)</i>	Infliximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	3440 euro / QALY Svédországban és 34 800 euro / QALY az Egyesült Királyságban 1 éves terápia esetén***
5.	<i>Kobelt és mtsai (2004)</i>	infliximab és etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	43 500 euro / QALY
6.	<i>Barton és mtsai. (2004)</i>	infliximab és etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	etanercept 40 863 - 64 666 angol font / QALY infliximab 52 574 – 68 591 angol font / QALY
7.	<i>Brennan és mtsai.(2004)</i>	Etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	16 330 angol font / QALY
8.	<i>Welsing és mtsai (2004)</i>	etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	163 556 euro / QALY

Nr	Szerzők és évszám	Hatóanyag (dózis)	terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége
9.	<i>Bansback és mtsai.</i> (2005)	adalimumab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	34 800 amerikai dollár / ACR70 kritérium elérése
10.	<i>Barbieri és mtsai.</i> (2005)	Infliximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	33 618 angol font / QALY
11.	<i>Kobelt és mtsai</i> (2005)	Etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	37 331-46 494 euro / QALY****
12.	<i>Coyle és mtsai</i> 2006	Etanercept és infliximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	infliximab 113 000 kanadai dollár / QALY etanercept 144 700 kanadai dollár / QALY
13.	<i>Farahani és mtsai</i> (2006)	Etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	Követéses vizsgálat alapján: 174 200 kanadai dollár / QALY RCT-ben leírt hatásosság alapján: 82 952 kanadai dollár / QALY
14.	<i>Spalding és mtsai</i> (2006)	adalimumab, infliximab és etanercept	Anti TNF-alfa gátlók első vonalbeli terápiaként adva	adalimumab – 63 769 amerikai dollár / QALY etanercept – 89 772 amerikai dollár / QALY adalimumab + metotrexát - 194 589 amerikai dollár / QALY infliximab + metotrexát - 409 523 amerikai dollár / QALY
15.	<i>Tanno és mtsai</i> (2006)	Etanercept	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	2,5 millió Yen / QALY
16.	<i>Chen és mtsai</i> (2006)	Infliximab, etanercept és adalimumab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	infliximab 38 000 angol font / QALY etanercept 24 000 angol font / QALY

Nr	Szerzők és évszám	Hatóanyag (dózis)	terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége
17.	<i>Brennan és mtsai (2007)</i>	adalimumab, etanercept, infliximab	Brit biológiai regiszterben első biológiai terápiát kezdő betegek (DMARD hatástalanság, vagy intolerancia)	23 882 angol font / QALY
18.	<i>Marra és mtsai (2007)</i>	Infliximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	Attól függően melyik hasznosságmérő mércét alkalmazza a modell (HUI1, HUI2, EQ-5D, SF-6D): 32 018 -69 823 dollár / QALY
19.	<i>Májer és mtsai (2007)</i>	infliximab	DMARD hatástalanság, vagy intolerancia esetén	5,7 – 12,5 millió Ft / QALY
20.	<i>Wailoo és mtsai (2008)</i>	adalimumab, etanercept, infliximab, anakinra	Nemzeti biológiai regiszterben első biológiai terápiát kezdő RA betegek (DMARD hatástalanság vagy intolerancia)	adalimumab 143 000 dollár / QALY többletköltséggel jár mint az anakinra, az etanercept 92 000 dollár / QALY többletköltséggel jár az adalimumabhoz képest.
22.	<i>Virkki és mtsai (2008)</i>	infliximab	Klinikai gyakorlatból betegminta (clinical setting), Finnország	297 beteg 76% ért el QALY nyereséget, közülük 35%-nál az ICER < 40 000 euro/QALY
23.	<i>Davies és mtsai (2009)</i>	adalimumab, etanercept, infliximab	Különböző terápiás szekvenciákat összehasonlító modell, korai RA betegek klinikai vizsgálatai alapján	Adalimumab domináns stratégia az etanercepttel és az infliximabbal szemben, adalimumab+MTX 19 663 dollár / QALY.

Nr	Szerzők és évszám	Hatóanyag (dózis)	terápiás indikáció	Költség/kimenet egysége
24.	Van den Hout és mtsai (2009)	-kezdettől kombinációs terápia infiximabbal - szekvenciális monoterápia -step-up kombinációs terápia -kezdettől kombinációs terápia prednisonnal	Korai RA betegcsoport	Súrlódásos költség-számítással az infiximabot kapó csoport 130 000 euro/QALY a legkedvezőbb egyéb csoporthoz képest; emberi erőforrás módszerrel 22 000 euro / QALY ugyancsak a legkedvezőbb egyéb csoporthoz képest.
<p>*A szerzők 2002-es publikációjukban gyakorlatilag azonos adatokat közölnek: Choi, H. K., Seeger, J. D., és Kuntz, K. M.: A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexat-naive rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2002., 29, 1156-1165.</p> <p>**Ezek az összegek £72 000 /QALY-ra illetve £95 000 /QALY értékre csökkenhetnek a modell szerint abban esetben ha a biológiai terápiát azután kezdik meg hogy addigra mér az összes DMARD hatástalannak bizonyult.</p> <p>*** Két éves terápia esetén ez az érték Svédországban 16 100 euro / QALY és 48 200 euro /QALY az Egyesült Királyságban</p> <p>****Kettő illetve tízéves terápiás időtartamot feltételezve</p>				

NICE költség-hatékonysági elemzések

- TNF-alfa gátlók

A gyártók költséghatékonysági modelljeinek eredményei:

A adalimumab és metotrexát kombinációs terápia növekményi költséghatékonysági rátája (ICER) hagyományos DMARD-ok hatástalansága esetén (negyedik vonalbeli DMARD-ként) alkalmazva 17 860 (14 132 – 23 821) Font/QALY, első-, másod- és harmadvonalbeli szerként pedig 19 095, 18 166 illetve 18 479 Font/QALY. Korai RA-ban, metotrexát naiv pácienseken elsővonalbeliként alkalmazva az ICER 23 017 (16 181 – 59 471) Font/QALY, másodvonalbeliként 17 559 Font/QALY.

Az etanercept és metotrexát kombináció ICER alapesetben 16 379 (11 451 – 29 132) Font/QALY, másod- illetve harmadvonalbeli terápiaként 19 924 (13 902 - 33 156) illetve 18 405 (13 971 - 27,528) Font/QALY.

Az infliximab és metotrexát kombinációs terápiát 3 betegcsoporton modellezték: a.) hagyományos DMARD ellenére aktív RA, b.) metotrexát naiv korai RA és c.) metotrexát naiv, rapid progressziójú korai RA (kevesebb, mint 3 év betegségfennállás, perzisztáló ízületi gyulladás, CRP>30mg/l) betegeken. Az ICER a három csoportban 6228 (4703 – 38 141), 16 766 (13 272 – 41 015) illetve 13 000 (10 004 – 50 546) Font/QALY volt.

BSR modell:

A brit biológiai regiszter eredményein alapuló modell a 3 TNF-alfa gátlót egy csoportként elemezve azt mutatta, hogy az ICER a hagyományos DMARD terápiához képest 23 900 Font/QALY.

Az Assessment Group model:

A TNF-alfa gátlókat 2 DMARD hatástalansága esetén adva (harmadvonalbeli szer) az ICER a hagyományos DMARD szekvenciákhoz képest 64 400, 49 800 illetve 139 000 Font/QALY volt adalimumab, etanercept ill. infliximab esetén (mindhárom TNF-alfa gátlót MTX kombinációban adva). Ha az elemzésben úgy vették, hogy TNF-alfa gátló terápia idején a HAQ nem progrediál, akkor az ICER értékek csökkentek (30 200, 24 600 ill 39 400 Font/QALY).

Korai RA-ban harmadvonalbeli DMARD-ként adva az ICER értékek a következők voltak a 3 TNF-alfa gátlóra: 30 200, 28 500 illetve 30 400, a terápia idején a HAQ stagnálását feltételezve pedig 20 000 Font/QALY értékeket kaptak.

Nem korai RA-ban másodvonalbeli DMARD-ként az adalimumab 141 000, az etanercept 47 400 Font/QALY ICER-t eredményezett (HAQ stagnálással számolva pedig 41 500 ill 24 400 Font/QALY-t). Korai RA-ban másodvonalbeliként ezek az értékek a következőképp alakultak: adalimumab 34 600, etanercept 30 400 Font/QALY (HAQ stagnálás opcióval 21 200 ill 18 700 Font/QALY).

Korai RA-ban elsővonalbeliként adva (hagyományos DMARD szekvenciákhoz képest) magasabb ICER értékeket találtak: adalimumab 171 000, etanercept 78 100; infliximab 654 000 Font/QALY (HAQ stagnálást feltételezve pedig 37 600, 28 000 ill 46 100/QALY).

6.3 Következtetések

Az áttekintett RA egészség-gazdaságtani és költség-hatékonysági modellek a költséghatékonyság igen jelentős különbségeit mutatják. Ennek oka az, hogy az egyes elemzések különböző RCT-k eredményei alapján számolva, különböző módon veszik

figyelembe a betegség-progressziót (HAQ), a betegség-aktivitást (DAS), a mortalitást, a hasznosságot és az életminőséget.

7 A CERTOLIZUMAB PEGOL ELSŐDLEGES EGÉSZSÉG-GAZDASÁGTANI ÉRTÉKELÉSE RHEUMATOID ARTHRITISBEN (BRODSZKY VALENTIN)

Fő megállapítások:

A certolizumab pegol klinikai hatásossága és éves terápiás költsége nem tér el szignifikánsan a jelenleg befogadott készítményekétől. Ennek megfelelően a költség-hatékonysága is a többi TN-alfa gátló esetén tapasztalt értékű lehet. Az adalimumab, etanercept és infliximab TNF-alfa gátló kezeléseket az egészség-biztosító már befogadta, ami azt jelenti, hogy meggyőződött ezeknek a kezeléseknak a kedvező költség-hatékonyságáról. Ezért a jelenlegi finanszírozási feltételek mellett javasolt a certolizumab pegol finanszírozásba való befogadása.

7.1 Módszer

7.1.1 Elemzési technika

Az egészség-gazdaságtani elemzés készítésekor az „Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez” szempontjait követtük.³

A egészség-gazdaságtani szakirodalom eredményeinek áttekintése azt mutatja, hogy a költség-hasznossági modellek költség/QALY eredményei igen széles sávban ingadoznak. Az eredmények nagymértékben függenek az adott esetben alkalmazott modellezési technikától (6. fejezet).

Ezért egészség-gazdasági elemzésünk során egyszerűbb, a metodikától nem függő elemzési technikát, a költség-minimalizálást választottunk a certolizumab pegol kezelés egészség-gazdaságtani értékeléséhez. Ezt megtehetjük, mert a klinikai hatásossági részben megmutattuk, hogy a hasonló indikációban alkalmazható biológiai kezelések (adalimumab, certolizumab, etanercept, infliximab és tocilizumab) klinikai hatásossága és alkalmazásuk biztonsága között nincs szignifikáns eltérés. Ez lehetővé teszi, hogy egészség-gazdaságtani értékelésünkben költség-minimalizációs elemzést végezzünk.

A költség-minimalizáló elemzést a hipotézis tesztelésben rejlő lehetséges hiba (másodfajú hiba) miatt Briggs és mtsai csak bizonyos esetekben ajánlják alkalmazni.²³ Azonban a TNF-alfa gátlók hatásának és biztonságának hasonlóságát számos metaanalízis bizonyítja. Ezért az eredmények robosztussága miatt a módszer a gyengéi ellenére megbízhatóan alkalmazható a jelen esetben.

Elemzésünkben célkitűzésünknek megfelelően a nem kellően hatásos vagy toxicitás miatt felfüggesztett bázisterápia utáni első biológiai kezelés egészség-gazdaságtani értékelését végezzük el.

7.1.2 Komparátorok

Az alkalmazási előírás szerint a Cimzia azokban az esetekben adható, amikor a DMARD gyógyszerekre, köztük a MTX-ra adott terápiás válasz nem megfelelő. Ugyanezekben az esetekben alkalmazható az adalimumab, etanercept, infliximab és tocilizumab. Az alkalmazást azonban a finanszírozás határozza meg. Eü pont alapján jelenleg 100%-os támogatással az adalimumab, etanercept és infliximab rendelhető (a tocilizumab a tanulmány készítésekor nem volt rendelhető támogatással illetve az ára sem volt ismert).

A fentiek miatt elemzésünkben az adalimumabot, etanerceptet és infliximabot tekintjük komparátoroknak.

7.1.3 Hatásosság

A költség-minimalizációs elemzés elvégzéséhez az összehasonlított technológiák azonos (nem eltérő) hatásosságát szükséges bizonyítani. Ennek módszerét már korábban bemutattuk (5. fejezet). Eredményeink, összhangban a korábban publikált elemzésekkel azt mutatják, hogy a TNF-alfa gátlók hatásossága és biztonsága nagyon hasonló.

7.1.4 Költségszámítás

Elemzésünkben 3 éves időtávot vizsgálunk, és évente meghatározzuk a költségeket. A költségek számításakor a következő költségtényezőket vettük figyelembe: gyógyszer, az injekció vagy infúzió beadása, monitorozás, kontroll vizsgálatok. A különböző kezelések biztonságossága és tolerálhatósága hasonló, ezért a mellékhatások költsége is várhatóan hasonló az egyes kezeléseknél, ezért ezekkel nem számolunk az elemzésben.

7.1.4.1 Gyógyszerköltség

A gyógyszerköltséget a 2009. szeptemberében érvényes Publikus gyógyszertörzs (OEP) alapján számoltuk. A gyógyszerköltségek számításakor a teljes árral (fogyasztói ár) számolunk az irányelv 5.5 pontjának megfelelően. A dózist és az adagolást az alkalmazási előíratok alapján használtuk (10. Táblázat).

10. Táblázat TNF-alfa gátló kezelések: kiszerelés, fogyasztói ár, adagolás és gyógyszerköltségek

TNF-alfa gátló	Kiszerelés	Fogyasztói ár Ft	Adagolás	Éves költség (Ft)
Certolizumab pegol (Cimzia)	2x200 mg	276 518*	0. 2. és 4. héten 400mg, ezután 200 mg/2 hetente	1. év: 4 009 511 2. évtől: 3 594 734
Etanercept (Enbrel)	4x25 mg 4x50 mg	138 308 276 518	hetente 2x25mg vagy 1x50mg	3 594 734
Adalimumab (Humira)	2x40 mg	276 518	minden második héten	3 594 734 -7 189 468 [§]
Infliximab (Remicade)	1x100 mg	154 278	8x 1. évben 6-7x a további években [‡]	2 462 048 – 6 479 676 [†]
* Előzetes § Költség dózisemelés mellett, a dózis emelése csak MTX intolerancia esetében javallt † Elméleti szélső értékek: nincs dózis emelés, 3. évben – maximális dózis (7,5 mg/kg) 2. évben ‡ 1. évben: 0. 2. 6. 14. 22. 30. 38. és 46. héten – 8 alkalom 2. évben: 2. 10. 18. 26. 34. 42. és 50. héten – 7 alkalom 3. évben: 6. 14. 22. 30. 38. és 46. héten – 6 alkalom 4. évben: 2. 10. 18. 26. 34. 42. és 50. héten (ahogy a 2. évben) – 7 alkalom				

Adagolás

Az adalimumab és az etanercept esetében az adagolás szabályosan ismétlődik, 26 alkalommal kell adni az adalimumabot évente, és 104-szer vagy 52-szer az etanerceptet (10. Táblázat). Az infliximab adagolása eltérő a kezelés kezdetén, a terápia kezdetekor sűrűbben kell adni a 0. 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten kap a beteg kezelést. Ez azt jelenti, hogy az első évben 8 alkalommal, a további években pedig felváltva 7 és 6 alkalommal kerül beadásra. A certolizumab pegol adagolása is eltérő az első 3 kezelés alkalmával, ekkor a fenntartó dózis dupláját (400 mg) kell adni. Emiatt a kezelés első évében magasabbak a költségek, mint a további években.

Testtömeg

Az infliximab éves terápiás költsége a beteg testtömegétől is függ. Az RA betegek testtömegét egy magyarországi felmérés adatai alapján becsüljük, az átlagos testtömeg $68,7 \pm 13,7$ kg.¹⁰⁰

Pazarlás

Az infliximab kezelés költségének számításakor figyelembe kell venni, mi lesz a megbontott, de fel nem használt gyógyszerrel. Ugyanis a testtömegtől függő adagolás miatt a felhasznált mennyiség ritkán kerek szám, ezért általában marad egy bontott kiszerelés. A költségek számításakor a felbontott kiszerelés teljes árával számolunk, függetlenül attól, hogy mennyi kerül belőle felhasználásra. Például egy 70 kg-os betegnél, 3mg/kg dózis esetén a szükséges hatóanyag mennyiség 210 mg. Ehhez 3 doboz felhasználása szükséges.

Dózisemelés

A certolizumab pegol és az etanercept alkalmazási előírása szerint csak egy dózisban alkalmazható. Az adalimumab dózisének emelése csak akkor javallt, ha monoterápiában kerül alkalmazásra, ami csak MTX intolerancia esetében javallt. Az infliximab dózisemelése megengedett. Az alkalmazási előírás szerint az infliximab dózisa a 12. hét után emelhető 7,5 mg/kg-ig 8 hetente 1,5 mg-os lépésekben.

Ezért a gyógyszerköltségek számításakor az infliximabnál figyelembe kell venni a dózisemelés fakadó költségnövekedést is. Egy korábbi tanulmányunkban már megbecsültük a

dózis emelés hatását a gyógyszerköltségekre.ⁱ Az infliximab éves költsége dózisemelés mellett 3,0-3,9 Ft/év közé tehető (az intervallum nem csak a dózis emelés eltérő becsléséből fakad, hanem a kezelések eltérő számából az 1. 2. és 3. években).

7.1.4.2 A TNF-alfa gátló kezelések beadásának költsége

Az infúzió beadáskor és a biztonsági ellenőrzéskor elvégzett járóbeteg vizsgálatok és beavatkozások pontértékei a 2009.09.01-től hatályos törzslistából származnak², a pontok értékét a 2009. szeptemberében érvényes aktuális pontértékkel, 1,6 Ft-tal¹ számoltuk.

A költségek számításakor a finanszírozó nézőpontját vettük figyelembe. A vizsgált gyógyszerek közül az infliximabot infúzióként kapja a beteg szakorvosi felügyelet mellett járóbeteg ellátás keretében, még a certolizumab pegolt, adalimumabot és etanerceptet a beteg betanítás után saját maga adhatja. A finanszírozó költséget csak a járóbeteg pontszám alapján elszámolt költségek jelentik.

Az infúziós kezeléshez kapcsolódó járóbeteg ellátásokat táblázatban foglaltuk össze (11. Táblázat). Az infliximab beadásának költsége 3 014 Ft/alkalom.

ⁱ 23. Technológiaelemzési jelentés - 2007. szeptember A reumatoid arthritis terápiájában alkalmazott első TNF-alfa gátló kezelés egészség-gazdaságtani elemzése. Brodsky Valentin dr., Péntek Márta dr., Májer István, Kárpáti Krisztián, Gulácsi László dr. Ph.D., habil.
http://hecon.uni-corvinus.hu/download/english/publ/hecon_research_23_hun.pdf

11. Táblázat Az infúzió beadásakor elszámolt járóbeteg tevékenységek; ezeknek pontértéke és költsége 2009-ben

Beavatkozás	Infúziós alkalmazás		
	Beavatkozás kódja	Elszámolható pont-szám	Egy alkalom költsége 1,6 Ft/pont áron (Ft)
Infúzió adása	85881	600	960
Vizsgálat	11041	750	1 200
Kiegészítő pont betegfelügyeleté rt 60 percen túl	99984	534	854
Összesen:		1 884	3 014

7.1.4.3 TNF-alfa gátló kezelések monitorozásának költsége

A TNF-alfa gátlók alkalmazásakor a kezelés biztonságát ellenőrizni kell. A TNF-alfa gátló kezelések monitorozásnak feladatait a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium módszertani levele (Az Egészségügyi Minisztérium Szakmai Protokollja) írja le.⁵ Ezért a gyógyszerköltségek mellett a finanszírozónál szükségszerűen jelentkeznek a biztonsági ellenőrzés költségei is. Az irányelvben megfogalmazott elvárásokat táblázatban foglaltuk össze (12. Táblázat).

A certolizumab pegol kezelés monitorozásáról még nem rendelkezik az irányelv, de a szakértői vélemények szerint ez várhatóan nem fog eltérni a többi TNF-alfa gátlótól.

A monitorozás a kezelés megkezdése előtt összesen 6 336 pontot jelent, az éves monitorozás pedig összesen 1846 pontot. Ezek a pontszámok 10 138 illetve 2 954 Ft költséget jelentenek, a kezelés megkezdése előtt illetve évente a kezelés folytatása során mind a négy TNF-alfa gátlónál.

12. Táblázat A TNF-alfa gátló kezelések biztonsági ellenőrzésnek feladatai a Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium irányelve alapján.

Kezelés megkezdése előtt ⁷²	
„A DAS28-index összetevőit kétszer kell megmérni a kezelés megkezdése előtt (egy hónapos időközzel)” (79. oldal)	Vizsgálat 750 pont Mozgásterjedelem vizsgálata a végtagi ízületekben 4x94 pont
„Mielőtt megkezdjük a terápiát, vizsgálni kell: – teljes vérképet – vizeletet – elektrolitokat – májfunkciós értékeket – antinukleáris antitesteket (ANA) – anti-DNS-t.” (80. oldal)	-Vérkép automatával 150p - Általános vizeletvizsgálat 89p - Na 63p, K 63p, Cl 63p - GPT 45p, GPT 45p, gammaGT 54 p, ALP 36p, összes és konjugált bilirubin 108 p - Antinukleáris antitest (faktor, ANA, ANF) kimutatása 268 p - anti-DNS 912 p - vérvétel 2x47p
„A fentiek alapján tehát a TNF-alfa-antagonista kezelés megkezdése előtt vagy ennek elmaradása esetén a kezelés megkezdését követően betegeinknél mihamarabb ki kell zárni, illetve fel kell mérni a LTBI vagy a tuberkulózis megbetegedés lehetőségét és ezek rizikóit is. Ehhez minimálisan részletes anamnéziszfelvétel, Mantoux-teszt és mellkas-rtg vizsgálatok, valamint, tüdőgyógyászati konzílium szükséges.” (73. oldal)	Vizsgálat 750p Mellkas rtg. kétirányú 923p Mantoux próba 738p
„A NYHA beosztás szerinti III-IV stádiumban lévő szívelégtelenséggel járó betegségekben biológiai terápia nem indítható. Az ennél enyhébb szívelégtelenség esetén az egy éven belül várható progressziót kell mérlegelni.”	EKG végtag és mellkas elvezetéssel 308p
Kezelés előtt: „Tisztázni kell a beteg esetleges májgyulladását és HBsAg-státusát” 80. oldal	HBsAg kimutatása 501p
Kezelés mellett	
„A kezelésekben továbbra is részt vevő betegeknél háromhavonta esedékes a DAS28 rögzítése” (79. oldal) „Hematológiai, kémiai és vizeletvizsgálat havonta kell történnie.” (83. oldal) „Mellkas-röntgenfelvétel készítése negatív anamnézis esetén is félévente szükséges.” (77. oldal)	Vizsgálat 750p Mozgásterjedelem vizsgálata a végtagi ízületekben 4x94 pont - Vérkép automatával 150p - Általános vizeletvizsgálat 89p - Na 63p, K 63p, Cl 63p - Vérvétel 2x47p Mellkas rtg. kétirányú 923p

7.1.4.4 A hozzáadott methotrexat kezelés költsége

Alap esetben mind a négy TNF-alfa gátlót MTX-tal együtt javallt adni (az adalimumab, etanercept és certolizumab pegol adható monoterápiában is MTX intolerancia esetében). Ezért a költségeknél figyelembe vesszük a MTX kezelés éves költségét is. A MTX rheumatoid arthritisben 7,5-15 mg/hét dózisban adható az alkalmazási előirat szerint (A heti össz-dózis szükség esetén 25 mg-ig emelhető. Ezt követően az adagot a terápiás hatás függvényében csökkenteni kell, amire általában 6 héten belül kerül sor). A kezelés éves költsége 2 108-4898 Ft/év/beteg között változik a kiszereléstől és a dózistól függően (13. Táblázat).

13. Táblázat A methotrexat kezelés éves költsége*

Gyári név	Kiszerel és	Fogy. ár	Éves költség (Ft)	
			7,5 mg/hét	15 mg/hét
Trexan 2,5 mg tabletta	100x	1 570	2 449	4898
Trexan 10 mg tabletta	100x	5 404	2 108	4 215

* RA kezelésére injekciós formában is hozzáférhető a methotrexat (Metoject inj.), amely kezelés költsége magasabb. Mivel nincs adat arra vonatkozóan, hány betegnél kerül alkalmazásra, ezért ezzel az opcióval nem számolunk.

7.2 Eredmények

A TNF-alfa gátló kezelések gyógyszer-, monitorozási- és beadási költségeit 3 éves időtávon táblázatban foglaltuk össze (14. Táblázat). A táblázatban az alkalmazási előírás alapján becsült gyógyszerköltségek mellett (részletes számítási módszer: 7.1.4 fejezetben), az OEP biológiai terápiák finanszírozásáról készített tanulmányában (3.2.1 fejezet)⁷³ szereplő a kiváltott recepteken alapuló költségbecslés eredményeit is szerepeltetjük.

A beadás és a monitorozás költséghatása elhanyagolható a gyógyszerek árához képest.

Az adalimumab, az etanercept és az infliximab éves gyógyszerköltsége alacsonyabb, mint a certolizumab pegol költsége. A certolizumab-pegol magasabb gyógyszerköltségét az okozza, hogy az indukciós adagolás során (első 3 kezelés) a dózis magasabb.

A már forgalomban lévő TNF-alfa gátlók közül az adalimumab és etanercept esetében az éves gyógyszerköltség pontosan kiszámolható. Ha ezt az értéket összevetjük azokkal a költségekkel, amelyeket az OEP közölt a vényadatok alapján, látható hogy a vényadatok alapján a költség megközelítőleg 160 000 Ft-tal alacsonyabb mint a számolt érték. Ennek oka feltehetően a nem megfelelő compliance, vagyis a betegek nem pontosan az alkalmazási előírásnak megfelelően alkalmazzák a kezelést. A certolizumab pegol adagolási módja (szubkután injekció) hasonló az etanercept és adalimumab adagolási módjához, ezért feltehetően a compliance is hasonló lesz. Ezért ha a gyógyszerköltséget a vény adatok alapján becsült értékekhez hasonlítjuk, akkor a certolizumab pegolnál a pontos, számolt értéknél kisebb évi 3,58 mFt-os összeget kell figyelembe venni.

14. Táblázat A TNF-alfa gátló kezelések költsége

Gyógyszer	Gyógyszerköltség				Monitorozás és beadás költségei átlagosan	Összesen
	1. évben	2. évben	3. évben	3 év átlaga		
Infliximab dózis emelés nélkül [§]	3 170 221	2 773 944	2 377 666	2 773 944	13 366	2 787 310
Infliximab Dózisemelés, RCT alapján [§]	3 543 207	3 352 213	2 873 325	3 256 248	13 366	3 269 614
Infliximab Dózisemelés, követéses vizsgálatok alapján [§]	3 170 221	3 717 243	3 186 208	3 357 891	13 366	3 371 257
Infliximab OEP vényadatok alapján*	2 888 000	2 888 000	2 888 000	2 888 000	13 366	2 901 366
Etanercept	3 594 734	3 594 734	3 594 734	3 594 734	6 333	3 601 067
Etanercept OEP vényadatok alapján*	3 440 000	3 440 000	3 440 000	3 440 000	6 333	3 446 333
Adalimumab	3 594 734	3 594 734	3 594 734	3 594 734	6 333	3 601 067
Adalimumab OEP vényadatok alapján*	3 440 000	3 440 000	3 440 000	3 440 000	6 333	3 446 333
Certolizumab pegol [†]	4 009 511	3 594 734	3 594 734	3 732 993	6 333	3 739 326
* Forrás: Kozma és mtsai 2009; § Forrás: Brodszky és mtsai 2008; † 276 518 Ft/2 db 200 mg-os injekció áron						

7.3 Következtetések

A certolizumab pegol hatásossága legalább olyan jó mint a többi TNF-alfa gátlóké, az alkalmazásuknak biztonságossága pedig hasonló. Ezért egészség-gazdaságtani szempontból elég a költségeket összevetni. Az adalimumab, etanercept és certolizumab pegol gyógyszerköltségeinek kiszámolása egyértelmű eredményt ad, illetve az adalimumab dózisa (ha methotrexat intolerancia miatt monoterápiában kerül alkalmazásra) emelhető, ami magasabb éves terápiás költséget eredményez. Mivel azonban nincs adat arra, hány betegnél fordul elő adalimumab dózisévelés és az adalimumab éves gyógyszerköltsége alapesetben is magasabb, mint a certolizumab pegolé, nem vizsgáltuk dózisévelés mellett a terápiás költséget. Azonban az infliximab éves költsége az adagolási módja miatt (évente eltérő kezelés szám, testtömeg kg-on alapuló dózis, dózisévelés) már nem határozható meg egyértelműen az éves költség pontosan. Ezért az infliximab éves költségét több feltételezés mellett is kiszámoltuk.

Eredményeink szerint a certolizumab pegol költség-hatékonysági szempontból valamivel kedvezőtlenebb – azonos hatásosság mellett magasabb költség – az etanercept és adalimumab kezelésekkal összehasonlítva. Éves szinten mintegy 140 000 Ft-tal magasabb az éves gyógyszerköltség a certolizumab pegol kezelés mellett. Adalimumab dózisévelés esetén a különbség megfordul a certolizumab pegol javára. Az OEP vény adatok alapján becsült éves átlagos költségek is ugyanezt az eredményt mutatják: etanercept és adalimumab 3,4 mFt/beteg/év vs. certolizumab pegol 3,58 mFt/beteg/év.

Infliximab kezeléssel összevetve már nem lehet ennyire egyértelmű megállapítást tenni, mert az infliximab éves költségét több tényező is befolyásolhatja. A különböző költségszámítási módok szerint a certolizumab pegol éves költsége hasonló vagy magasabb, mint az infliximabé. Az OEP vényadatok alapján összehasonlítva az éves költségeket: infliximab 2,9 mFt/beteg/év vs. certolizumab pegol 3,58 mFt/beteg/év.

Elemzésünk korlátai

Elemzésünkben nem tértünk ki arra, hogy az egészség-gazdaságtani szempontból domináns finanszírozói stratégia milyen orvosi megfontolások szerint, a betegek mely körére nem alkalmazható.

Nem vizsgáltuk azt, hogy a beteg otthonában beadott sc. injekció vs. az egészségügy intézményekben beadott infúzió milyen hatást gyakorol a beteg compliance-ra és életminőségre, illetve egyéb tényezőkre.

Elemzésünk egyik szer esetén sem tért ki arra, hogy a különböző TNF-alfa gátlók milyen hatást gyakorolnak a hosszabbtávú költségekre (pl. műtétek elkerülése) hiszen a klinikai hatásosság esetén szignifikáns különbség nem mutatható ki.

8 A CERTOLIZUMAB PEGOL RHEUMATOID ARTHRITIS INDIKÁCIÓBAN TÖRTÉNŐ TÁRSADALOMBIZTOSÍTÁSI BEFOGADÁSÁNAK KÖLTSÉGVETÉSI HATÁS-ELEMZÉSE (GULÁCSI LÁSZLÓ)

A biológiai terápiák költségvetési hatásának becslésekor figyelembe kell venni a finanszírozás sajátosságait. A finanszírozás Eü 100 pont alapján történik a betegnek csak a 300 Ft-os dobozdíjat kell megfizetnie. A finanszírozó OEP pedig volumen szerződést kötött a forgalmazókkal. „Az OEP 2008. december 1-jei hatállyal csoportos támogatásvolumen-szerződést kötött a TNF- α inhibitorok (ATC: L04AB), valamint a szelektív immunszuppresszánsok közé (ATC: L04AA) tartozó Raptiva készítmény támogatására. A szerződés alapján a különböző termékek közös volumenkorláttal rendelkeznek, melynek átlépése után a forgalomba hozatali engedélyek jogosultjai együttes visszafizetési kötelezettsége 100%.”⁷³

A csoportos támogatás volumen szerződés gyakorlatilag azt jelenti, hogy egy új biológiai gyógyszer befogadása nem fogja megnövelni a finanszírozó teljes biológiai kiadását, hanem az adott keretek mellett a különböző gyógyszerek piaci aránya rendeződik át. Ez összességében azt jelenti, hogy ugyanakkora költségvetés mellett több beteg részesülhet biológiai kezelésben, hiszen a certolizumab pegol éves költsége a jelenleg rendelhető 3 biológiai kezelés közül kettőnél kedvezőbb árú.

A certolizumab pegol kezelésbe bevont beteg számának becslésekor azzal az egyszerű feltételezéssel élünk, hogy piaci részesedése egyenletes növekedéssel fogja elérni a 25%-ot, még a többi TNF-alfa gátló egymáshoz viszonyított piaci aránya nem változik (15. Táblázat).

15. Táblázat A TNF-alfa gátlók becsült piaci részesedése

Gyógyszer	2009	2010	2011	2012
Humira	37,0%	33,9%	30,8%	27,8%
Enbrel	37,0%	33,9%	30,8%	27,8%
Remicade	26,0%	23,8%	21,7%	19,5%
Cimzia	0,0%	8,3%	16,7%	25,0%

Az OEP által készített tanulmány szerint a biológiai kezelések száma 2010 és 2011-ben előreláthatólag 2 618 és 2 792 fő lesz. A certolizumab pegollal kezelt betegek száma ebben a két évben várhatóan 218 és 465 fő lesz.

A költségvetési hatás számolásakor az OEP tanulmányban⁸ szereplő gyógyszerárakat alkalmaztuk. Az etanercept és az adalimumab megfigyelt éves költsége eltér az alkalmazási előírásnak megfelelő adagolás alapján számolt értéktől. A certolizumab pegol esetében is hasonló eltérést használtunk.

Kiszámoltuk az éves gyógyszerköltségeket a már finanszírozott TNF-alfa gátlókkal, majd elvégeztük ugyanezt a számolást úgy is, hogy figyelembe vettük a Cimziát is (16. Táblázat).

16. Táblázat Költségvetési hatás

	Betegszám		Éves költség Ft/beteg [§]	Gyógyszerköltség (Ft)	
	2010	2011		2010	2011
Cimzia nélkül					
Humira	969	1033	3 440 000	3 332 190 400	3 553 657 600
Enbrel	969	1033	3 440 000	3 332 190 400	3 553 657 600
Remicade	681	726	2 888 000	1 965 803 840	2 096 456 960
Összesen	2 618*	2 792*		8 630 184 640	9 203 772 160
Cimziával					
Humira	888	861	3 440 000	3 054 507 867	2 961 381 333
Enbrel	888	861	3 440 000	3 054 507 867	2 961 381 333
Remicade	624	605	2 888 000	1 801 986 853	1 747 047 467
Cimzia	218	465	3 580 000	781 036 667	1 665 893 333
Összesen				8 692 039 253	9 335 703 467
Költségvetési hatás				61 854 613	131 931 307

*:OEP becslés

§: OEP becslés, Cimzia esetében a számolt és a tényleges gyógyszerköltség különbsége, megegyezik az Enbrel és Humira esetében megfigyelttel

⁸ Kozma P.O., Nádudvari N, Szabó M., Berta G., Dankó D., Molnár M., P., Az autoimmun gyulladásos kórképek biológiai terápiái az ártámogatási rendszerben, OEP, 2009. augusztus 31. Budapest

9 IRODALOM

- 1- Gyógyinfok: Teljesítmény szerinti finanszírozás adatai 2009.08. hónapra.
<http://www.gyogyinfok.hu/magyar/letoltheto.html>.
- 2- Gyógyinfok: Törzslista, hatályos: 2009.01.01.
http://www.gyogyinfok.hu/magyar/jaro/szabalykonyv/torzslista/torzslista_v108_hatalyos_20090101.pdf.
- 3- Az Egészségügyi Minisztérium szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez. Egészségügyi Közlöny. 2002; **52**, 1314-1333.
- 4- A Reumatológiai és Fizioerápiás Szakmai Kollégium bizonyítékokon alapuló szakmai protokollja Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról Második, módosított változat. M Reumatol. 2005; **46**, 199-255.
- 5- Reumatológiai és Fizioerápiás Szakmai Kollégium: A biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazása. M Reumatol. 2009; **50**, 68-93.
- 6- Abe, T., Takeuchi, T., Miyasaka, N., és mtsai. A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexate in Japanese patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2006; **33**, 37-44.
- 7- Adomaviciute, D., Pileckyte, M., Baranauskaite, A., és mtsai. Prevalence survey of rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy in Lithuania. Scand J Rheumatol. 2008; **37**, 113-119.
- 8- Alamanos, Y., Voulgari, P. V., Drosos, A. A. Incidence and prevalence of rheumatoid arthritis, based on the 1987 american college of rheumatology criteria: a systematic review. Seminars in arthritis and rheumatism. 2006; **36**, 182-188.
- 9- Aletaha, D., Landewe, R., Karonitsch, T., és mtsai. Reporting disease activity in clinical trials of patients with rheumatoid arthritis: EULAR/ACR collaborative recommendations. Ann Rheum Dis. 2008; **67**, 1360-1364.
- 10- Aletaha, D., Funovits, J., Ward, M. M., és mtsai. Perception of improvement in patients with rheumatoid arthritis varies with disease activity levels at baseline. Arthritis Rheum. 2009; **61**, 313-320.
- 11- Andrianakos, A., Trontzas, P., Christoyannis, F., és mtsai. Prevalence and management of rheumatoid arthritis in the general population of Greece--the ESORDIG study. Rheumatology (Oxford). 2006; **45**, 1549-1554.
- 12- Baka, Z., Buzas, E., Nagy, G. Rheumatoid arthritis and smoking: putting the pieces together. Arthritis Res Ther. 2009; **11**, 238.
- 13- Bansback, N., Ara, R., Karnon, J., és mtsai. Economic evaluations in rheumatoid arthritis: a critical review of measures used to define health States. Pharmacoeconomics. 2008; **26**, 395-408.
- 14- Bansback, N. J., Brennan, A., Ghatnekar, O. Cost effectiveness of adalimumab in the treatment of patients with moderate to severe rheumatoid arthritis in Sweden. Ann Rheum Dis. 2005; **64**, 995-1002.
- 15- Bansback, N. J., Regier, D. A., Ara, R., és mtsai. An overview of economic evaluations for drugs used in rheumatoid arthritis: focus on tumour necrosis factor-alpha antagonists. Drugs. 2005; **65**, 473-496.
- 16- Barbieri, M., Wong, J. B., Drummond, M. The cost effectiveness of infliximab for severe treatment-resistant rheumatoid arthritis in the UK. Pharmacoeconomics. 2005; **23**, 607-618.

- 17- Barton, P., Jobanputra, P., Wilson, J., *és mtsai*. The use of modelling to evaluate new drugs for patients with a chronic condition: the case of antibodies against tumour necrosis factor in rheumatoid arthritis. Health technology assessment (Winchester, England). 2004; **8**, iii, 1-iii,91.
- 18- Bathon, J. M., Martin, R. W., Fleischmann, R. M., *és mtsai*. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2000; **343**, 1586-1593.
- 19- Baumgartner, S. W., Paulus, H. E., Burch, F., *és mtsai*. A study to determine the safety of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis who have concomitant comorbid conditions. Arthritis Rheum; 2004. p. S660-661.
- 20- Bentley, M. J., Reed, G. W. Simplified composite disease activity measures in rheumatoid arthritis: should they be used in standard care? Clin Exp Rheumatol. 2008; **26**, 358-366.
- 21- Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F., *és mtsai*. The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexate treatment. Arthritis Rheum. 2006; **54**, 26-37.
- 22- Brennan, A., Bansback, N., Reynolds, A., *és mtsai*. Modelling the cost-effectiveness of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in the UK. Rheumatology (Oxford). 2004; **43**, 62-72.
- 23- Briggs, A. H., O'Brien, B. J. The death of cost-minimization analysis? Health economics. 2001; **10**, 179-184.
- 24- Brodsky, V., Péntek, M., Májer, I., *és mtsai*. A rheumatoid arthritis terápiájában alkalmazott első TNF-alfa gátló kezelés egészség-gazdaságtani elemzése Budapesti Corvinus Egyetem, Közszoigálati Tanszék, Egészség-gazdaságtani és Technológiaelemzési Kutatóközpont HUNHTA. 2007.
- 25- Brodsky, V., Pentek, M., Gulacsi, L. Efficacy of adalimumab, etanercept, and infliximab in psoriatic arthritis based on ACR50 response after 24 weeks of treatment. Scand J Rheumatol. 2008; **37**, 399-400.
- 26- Bruce, B., Fries, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: a review of its history, issues, progress, and documentation. J Rheumatol. 2003; **30**, 167-178.
- 27- Bruce, B., Fries, J. F. The Stanford Health Assessment Questionnaire: Dimensions and Practical Applications. Health QualLife Outcomes. 2003; **1**, 20.
- 28- Bucher, H. C., Guyatt, G. H., Griffith, L. E., *és mtsai*. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol. 1997; **50**, 683-691.
- 29- Burton, W., Morrison, A., Maclean, R., *és mtsai*. Systematic review of studies of productivity loss due to rheumatoid arthritis. Occup Med (Lond). 2006; **56**, 18-27.
- 30- Chen, Y. F., Jobanputra, P., Barton, P., *és mtsai*. A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Health technology assessment (Winchester, England). 2006; **10**, iii-xiii, 1.
- 31- Choi, H. K., Seeger, J. D., Kuntz, K. M. A cost-effectiveness analysis of treatment options for patients with methotrexate-resistant rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2000; **43**, 2316-2327.
- 32- Choi, H. K., Seeger, J. D., Kuntz, K. M. A cost effectiveness analysis of treatment options for methotrexate-naïve rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2002; **29**, 1156-1165.

- 33- Clark, W., Jobanputra, P., Barton, P., *és mtsai*. The clinical and cost-effectiveness of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis in adults: a systematic review and economic analysis. Health technology assessment (Winchester, England). 2004; **8**, iii-x, 1.
- 34- Combe, B., Codreanu, C., Fiocco, U., *és mtsai*. Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. Ann Rheum Dis. 2006; **65**, 1357-1362.
- 35- Combe, B. Progression in early rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2009; **23**, 59-69.
- 36- Cush, J. J. Early rheumatoid arthritis -- is there a window of opportunity? J Rheumatol Suppl. 2007; **80**, 1-7.
- 37- den Broeder, A. A., van de Putte, L. B., Rau, R., *és mtsai*. A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 2002; **29**, 2288-2298.
- 38- Durez, P., Nzeusseu, T. A., Lauwerys, B. R., *és mtsai*. A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment. Ann Rheum Dis. 2004; **63**, 1069-1074.
- 39- Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldmann, M., *és mtsai*. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet. 1994; **344**, 1105-1110.
- 40- Emery, P., Breedveld, F. C., Hall, S., *és mtsai*. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. Lancet. 2008; **372**, 375-382.
- 41- Emery, P., Keystone, E., Tony, H. P., *és mtsai*. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2008; **67**, 1516-1523.
- 42- Feitsma, A. L., van der Helm-van Mil, A. H., Huizinga, T. W., *és mtsai*. Protection against rheumatoid arthritis by HLA: nature and nurture. Ann Rheum Dis. 2008; **67 Suppl 3**, iii61-63.
- 43- Felson, D. T., Anderson, J. J., Boers, M., *és mtsai*. American College of Rheumatology. Preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1995; **38**, 727-735.
- 44- Fleischmann, R., Vencovsky, J., van Vollenhoven, R. F., *és mtsai*. Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. Ann Rheum Dis. 2009; **68**, 805-811.
- 45- Furst, D. E., Schiff, M. H., Fleischmann, R. M., *és mtsai*. Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). The Journal of rheumatology. 2003; **30**, 2563-2571.
- 46- Furst, D. E., Keystone, E. C., Kirkham, B., *és mtsai*. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. Ann Rheum Dis. 2008; **67 Suppl 3**, iii2-25.

- 47- Gabriel, S. E. Why do people with rheumatoid arthritis still die prematurely? *Ann Rheum Dis.* 2008; **67 Suppl 3**, iii30-34.
- 48- Genovese, M. C., McKay, J. D., Nasonov, E. L., *és mtsai*. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. *Arthritis Rheum.* 2008; **58**, 2968-2980.
- 49- Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F., *és mtsai*. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2005; **52**, 3381-3390.
- 50- Guillemin, F., Durieux, S., Daures, J. P., *és mtsai*. Costs of rheumatoid arthritis in France: a multicenter study of 1109 patients managed by hospital-based rheumatologists. *The Journal of rheumatology.* 2004; **31**, 1297-1304.
- 51- Hanova, P., Pavelka, K., Dostal, C., *és mtsai*. Epidemiology of rheumatoid arthritis, juvenile idiopathic arthritis and gout in two regions of the Czech Republic in a descriptive population-based survey in 2002-2003. *Clin Exp Rheumatol.* 2006; **24**, 499-507.
- 52- Héjj, G. Reumatológia a számok tükrében. *Magy Reum.* 2008; **49**, 70-82.
- 53- Higgins, J. P. T., Green, S. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions.* Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.; 2005.
- 54- Jadad, A. R., Moore, R. A., Carroll, D., *és mtsai*. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trial.* 1996; **17**, 1-12.
- 55- Jobanputra, P., Barton, P., Bryan, S., *és mtsai*. The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis: a systematic review and economic evaluation. *Health technology assessment (Winchester, England).* 2002; **6**, 1-110.
- 56- John, H., Kitas, G., Toms, T., *és mtsai*. Cardiovascular co-morbidity in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; **23**, 71-82.
- 57- Johnsen, A. K., Schiff, M. H., Mease, P. J., *és mtsai*. Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. *The Journal of rheumatology.* 2006; **33**, 659-664.
- 58- Kavanaugh, A., St Clair, E. W., McCune, W. J., *és mtsai*. Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. *The Journal of rheumatology.* 2000; **27**, 841-850.
- 59- Kavanaugh, A., Smolen, J. S., Emery, P., *és mtsai*. Effect of certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009; **61**, 1592-1600.
- 60- Keystone, E., Heijde, D., Mason, D., Jr., *és mtsai*. Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum.* 2008; **58**, 3319-3329.
- 61- Keystone, E. C., Kavanaugh, A. F., Sharp, J. T., *és mtsai*. Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. *Arthritis Rheum.* 2004; **50**, 1400-1411.
- 62- Keystone, E. C., Genovese, M. C., Klareskog, L., *és mtsai*. Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor {alpha} given by monthly subcutaneous injections,

- in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. *Ann Rheum Dis.* 2009; **68**, 789-796.
- 63- Kiss, C. G., Lovei, C., Suto, G., *és mtsai.* Prevalence of rheumatoid arthritis in the South-Transdanubian region of Hungary based on a representative survey of 10,000 inhabitants. *The Journal of rheumatology.* 2005; **32**, 1688-1690.
- 64- Klareskog, L., van der, H. D., de Jager, J. P., *és mtsai.* Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial. *Lancet.* 2004; **363**, 675-681.
- 65- Kobelt, G., Jonsson, L., Young, A., *és mtsai.* The cost-effectiveness of infliximab (Remicade) in the treatment of rheumatoid arthritis in Sweden and the United Kingdom based on the ATTRACT study. *Rheumatology (Oxford).* 2003; **42**, 326-335.
- 66- Kobelt, G., Eberhardt, K., Geborek, P. TNF inhibitors in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice: costs and outcomes in a follow up study of patients with RA treated with etanercept or infliximab in southern Sweden. *Ann Rheum Dis.* 2004; **63**, 4-10.
- 67- Kobelt, G., Lindgren, P., Lindroth, Y., *és mtsai.* Modelling the effect of function and disease activity on costs and quality of life in rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005; **44**, 1169-1175.
- 68- Kobelt, G., Lindgren, P., Singh, A., *és mtsai.* Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. *Ann Rheum Dis.* 2005; **64**, 1174-1179.
- 69- Kobelt, G., Jonsson, B. The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: outcome and cost-utility of treatments. *Eur J Health Econ.* 2008; **8 Suppl 2**, 95-106.
- 70- Kollégium, R. é. F. S. A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium bizonyítékokon alapuló szakmai protokollja Módszertani levél a biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazásáról Második, módosított változat. *Magy Reum.* 2005; **46**, 199-255.
- 71- Kollégium, R. é. F. S. Az ízületi gyulladások betegségmódosító terápiája. A Reumatológiai és Fizioterápiás Szakmai Kollégium szakmai protokollja. *Magy Reum.* 2008; **49**, 219-235.
- 72- Kollégium, R. é. F. S. A biológiai terápiák gyulladásos reumatológiai betegségekben történő alkalmazása. *Magyar Reumatológia.* 2009; **50**, 69-93.
- 73- Kozma, P., Nádudvari, N., Szabó, M., *és mtsai.* Az autoimmun gyulladásos kórképek biológiai terápiái az ártámogatási rendszerben. OEP Ártámogatási Főosztály. 2009.
- 74- Kyle, S., Chandler, D., Griffiths, C. E., *és mtsai.* Guideline for anti-TNF-alpha therapy in psoriatic arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 2005; **44**, 390-397.
- 75- Lan, J. L., Chou, S. J., Chen, D. Y., *és mtsai.* A comparative study of etanercept plus methotrexate and methotrexate alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. *JFormosMedAssoc.* 2004; **103**, 618-623.
- 76- Lee, M. S., Shin, B. C., Ernst, E. Acupuncture for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Rheumatology (Oxford).* 2008; **47**, 1747-1753.
- 77- Lepp-Gazdag, A., Gulacsi, L., Brandtmüller, g. A rheumatoid arthritis megbetegedés és ellátás jellemzői Magyarországon. *Egészségügyi Gazdasági Szemle.* 2002; **6**, 645-657.
- 78- Lopez-Olivo, M. A., Kallen, M. A., Ortiz, Z., *és mtsai.* Quality appraisal of clinical practice guidelines and consensus statements on the use of biologic agents in rheumatoid arthritis: a systematic review. *Arthritis Rheum.* 2008; **59**, 1625-1638.

- 79- Maini, R., St Clair, E. W., Breedveld, F., és mtsai. Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet. 1999; **354**, 1932-1939.
- 80- Maini, R. N., Breedveld, F. C., Kalden, J. R., és mtsai. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 1998; **41**, 1552-1563.
- 81- Maini, R. N., Taylor, P. C., Szechinski, J., és mtsai. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum. 2006; **54**, 2817-2829.
- 82- Májer, I., Péntek, M., Brodszky, V., és mtsai. Egészség-gazdaságtani modellek a rheumatoid arthritis terápiájának költség-hatékonysági elemzésében; a szakirodalom szisztematikus áttekintése. Egészségügyi Gazdasági Szemle; 2006. p. 30-36.
- 83- Májer, I., Brodszky, V., Péntek, M., és mtsai. Az egészség-gazdaságtani modellezés szerepe a gyógyszer-finanszírozásban; a rheumatoid arthritis biológiai terápiájának költséghatékonysága Magyarországon 1. és 2. Informatika és Menedzsment az Egészségügyben. 2007; **6**, 34-39.
- 84- Marra, C. A., Marion, S. A., Guh, D. P., és mtsai. Not all "quality-adjusted life years" are equal. J Clin Epidemiol. 2007; **60**, 616-624.
- 85- Meune, C., Touze, E., Trinquart, L., és mtsai. Trends in cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis over 50 years: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. Rheumatology (Oxford). 2009.
- 86- Michaud, K., Wolfe, F. Comorbidities in rheumatoid arthritis. Best Pract Res Clin Rheumatol. 2007; **21**, 885-906.
- 87- Mikuls, T. R. Co-morbidity in rheumatoid arthritis. Best practice & research Clinical rheumatology. 2003; **17**, 729-752.
- 88- Miyasaka, N. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. Mod Rheumatol. 2008; **18**, 252-262.
- 89- Moreland, L. W., Margolies, G., Heck, L. W., Jr., és mtsai. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. The Journal of rheumatology. 1996; **23**, 1849-1855.
- 90- Moreland, L. W., Baumgartner, S. W., Schiff, M. H., és mtsai. Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. NEngl JMed. 1997; **337**, 141-147.
- 91- Moreland, L. W., Schiff, M. H., Baumgartner, S. W., és mtsai. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann InternMed. 1999; **130**, 478-486.
- 92- Nasir, A., Greenberg, J. D. TNF antagonist safety in rheumatoid arthritis: updated evidence from observational registries. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007; **65**, 178-181.
- 93- Nishimoto, N., Yoshizaki, K., Miyasaka, N., és mtsai. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2004; **50**, 1761-1769.
- 94- Nishimoto, N., Hashimoto, J., Miyasaka, N., és mtsai. Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis. 2007; **66**, 1162-1167.

- 95- Palkonyai, E. Prognosztikai tényezők rheumatoid arthritisben [Doktori □rtekez,s]. Budapest: Semmelweis Egyetem; 2006.
- 96- Péntek, M., Brodszky, V., Májer, I., és mtsai. A mortalitás szerepe a rheumatoid arthritis biológiai terápiájának költséghatékonysági modelleiben. M Reumatol. 2006; **47**, 79-85.
- 97- Péntek, M., Brodszky, V., Májer, I., és mtsai. Transferability of utility results of rheumatoid arthritis cost-effectiveness models into Hungary. Eur J Health Econ. 2006; **7**, S77-S77.
- 98- Péntek, M., Brodszky, V., Tóth, E., és mtsai. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in Hungary: comparison with the QUEST-RA study. Ann Rheum Dis. 2007; <http://ard.bmj.com/cgi/eletters/66/11/1491>.
- 99- Péntek, M., Kobelt, G., Czirjak, L., és mtsai. Costs of rheumatoid arthritis in Hungary. J Rheumatol. 2007; **34**, 1437-1439.
- 100- Péntek, M., Poór, G., Czirják, L. Magyarországi reumatoid arthritises betegek egészségi állapota, egészségügyi szolgáltatások igénybevétele, gondozása és munkaképessége keresztmetszeti kérdőíves vizsgálat alapján. M Reumatol. 2007; **48**, 42-57.
- 101- Poor, G., Nagy, Z. B., Schmidt, Z., és mtsai. Genetic background of anticyclic citrullinated peptide autoantibody production in Hungarian patients with rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2007; **1110**, 23-32.
- 102- Quinn, M. A., Conaghan, P. G., O'Connor, P. J., és mtsai. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2005; **52**, 27-35.
- 103- Ranganath, V. K., Khanna, D., Paulus, H. E. ACR remission criteria and response criteria. Clin Exp Rheumatol. 2006; **24**, S-14-21.
- 104- Rau, R., Simianer, S., van Riel, P. L., és mtsai. Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexate. ScandJRheumatol. 2004; **33**, 145-153.
- 105- Russell, A. S. Quality-of-life assessment in rheumatoid arthritis. Pharmacoeconomics. 2008; **26**, 831-846.
- 106- Schädlich, P. K., Zeidler, H., Zink, A., és mtsai. Modelling cost effectiveness and cost utility of sequential DMARD therapy including leflunomide for rheumatoid arthritis in Germany: II. The contribution of leflunomide to efficiency. Pharmacoeconomics. 2005; **23**, 395-420.
- 107- Schädlich, P. K., Zeidler, H., Zink, A., és mtsai. Modelling cost effectiveness and cost utility of sequential DMARD therapy including leflunomide in rheumatoid arthritis in Germany: I. Selected DMARDs and patient-related costs. Pharmacoeconomics. 2005; **23**, 377-393.
- 108- Schiff, M., Keiserman, M., Coddington, C., és mtsai. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. Ann Rheum Dis. 2008; **67**, 1096-1103.
- 109- Smolen, J., Landewe, R. B., Mease, P., és mtsai. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. Ann Rheum Dis. 2009; **68**, 797-804.
- 110- Smolen, J. S., Breedveld, F. C., Schiff, M. H., és mtsai. A simplified disease activity index for rheumatoid arthritis for use in clinical practice. Rheumatology (Oxford). 2003; **42**, 244-257.

- 111- Smolen, J. S., Beaulieu, A., Rubbert-Roth, A., *és mtsai*. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet*. 2008; **371**, 987-997.
- 112- Sokka, T., Abelson, B., Pincus, T. Mortality in rheumatoid arthritis: 2008 update. *Clin Exp Rheumatol*. 2008; **26**, S35-61.
- 113- Sokka, T., Hakkinen, A., Kautiainen, H., *és mtsai*. Physical inactivity in patients with rheumatoid arthritis: data from twenty-one countries in a cross-sectional, international study. *Arthritis Rheum*. 2008; **59**, 42-50.
- 114- St Clair, E. W., van der Heijde, D. M., Smolen, J. S., *és mtsai*. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*. 2004; **50**, 3432-3443.
- 115- Sutton, A. J., Abrams, K. R., Jones, D. R., *és mtsai*. Methods for meta-analysis in medical research. Chichester: John Wiley & Sons, LTD; 2000.
- 116- Szekanecz, E., Andras, C., Sandor, Z., *és mtsai*. Malignancies and soluble tumor antigens in rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2006; **6**, 42-47.
- 117- Szekanecz, E., Sandor, Z., Antal-Szalmas, P., *és mtsai*. Increased production of the soluble tumor-associated antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in rheumatoid arthritis: potential adhesion molecules in synovial inflammation? *Ann N Y Acad Sci*. 2007; **1108**, 359-371.
- 118- Szekanecz, Z., Kerekes, G., Der, H., *és mtsai*. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. *Ann N Y Acad Sci*. 2007; **1108**, 349-358.
- 119- Szekanecz, Z., Koch, A. E. Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. *Arthritis Res Ther*. 2008; **10**, 224.
- 120- Szekanecz, Z., Koch, A. E. Angiogenesis and its targeting in rheumatoid arthritis. *Vascul Pharmacol*. 2009; **51**, 1-7.
- 121- Szekanecz, Z., Pakozdi, A., Szentpetery, A., *és mtsai*. Chemokines and angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2009; **1**, 44-51.
- 122- Szodoray, P., Szabo, Z., Kapitany, A., *és mtsai*. Anti-citrullinated protein/peptide autoantibodies in association with genetic and environmental factors as indicators of disease outcome in rheumatoid arthritis. *Autoimmun Rev*. 2009.
- 123- Taylor, P. C., Steuer, A., Gruber, J., *és mtsai*. Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2004; **50**, 1107-1116.
- 124- Taylor, P. C., Steuer, A., Gruber, J., *és mtsai*. Ultrasonographic and radiographic results from a two-year controlled trial of immediate or one-year-delayed addition of infliximab to ongoing methotrexate therapy in patients with erosive early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*. 2006; **54**, 47-53.
- 125- Tomasson, G., Aspelund, T., Jonsson, T., *és mtsai*. The effect of rheumatoid factor on mortality and coronary heart disease. *Ann Rheum Dis*. 2009.
- 126- Uhlig, T., Loge, J. H., Kristiansen, I. S., *és mtsai*. Quantification of reduced health-related quality of life in patients with rheumatoid arthritis compared to the general population. *The Journal of rheumatology*. 2007; **34**, 1241-1247.
- 127- van de Putte, L. B., Rau, R., Breedveld, F. C., *és mtsai*. Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. *Ann Rheum Dis*. 2003; **62**, 1168-1177.
- 128- van de Putte, L. B., Atkins, C., Malaise, M., *és mtsai*. Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous

- disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. *Ann Rheum Dis.* 2004; **63**, 508-516.
- 129- van Gestel, A. M., Prevoo, M. L., van 't Hof, M. A., *és mtsai*. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis. Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism Criteria. *Arthritis Rheum.* 1996; **39**, 34-40.
 - 130- van Riel, P. L., Taggart, A. J., Sany, J., *és mtsai*. Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexate versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexate: the ADORE study. *Ann Rheum Dis.* 2006; **65**, 1478-1483.
 - 131- Verstappen, S. M., Verkleij, H., Bijlsma, J. W., *és mtsai*. Determinants of direct costs in Dutch rheumatoid arthritis patients. *Ann Rheum Dis.* 2004; **63**, 817-824.
 - 132- Vliet Vlieland, T. P., Pattison, D. Non-drug therapies in early rheumatoid arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; **23**, 103-116.
 - 133- Wajdula, J. A double-blind, placebo controlled study of the efficacy and safety of four different doses of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. 2000. p. 163.
 - 134- Weinblatt, M. E., Kremer, J. M., Bankhurst, A. D., *és mtsai*. A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N Engl JMed.* 1999; **340**, 253-259.
 - 135- Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E., *és mtsai*. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum.* 2003; **48**, 35-45.
 - 136- Weisman, M. H., Moreland, L. W., Furst, D. E., *és mtsai*. Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexate: a pilot study. *Clin Ther.* 2003; **25**, 1700-1721.
 - 137- Wells GA, SA, S., L, C., *és mtsai*. Indirect Evidence: Indirect Treatment Comparison in Meta-Analysis: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2009.
 - 138- Welsing, P. M., Severens, J. L., Hartman, M., *és mtsai*. Modeling the 5-year cost effectiveness of treatment strategies including tumor necrosis factor-blocking agents and leflunomide for treating rheumatoid arthritis in the Netherlands. *Arthritis Rheum.* 2004; **51**, 964-973.
 - 139- Westhovens, R., Boonen, A., Verbruggen, L., *és mtsai*. Healthcare consumption and direct costs of rheumatoid arthritis in Belgium. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; **24**, 615-619.
 - 140- Westhovens, R., Yocum, D., Han, J., *és mtsai*. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum.* 2006; **54**, 1075-1086.
 - 141- Wong, J. B., Singh, G., Kavanaugh, A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. *AmJMed.* 2002; **113**, 400-408.
 - 142- Xie, F. The need for standardization: a literature review of indirect costs of rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum.* 2008; **59**, 1027-1033.
 - 143- Young, A. What have we learnt from early rheumatoid arthritis cohorts? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009; **23**, 3-12.

10 MELLÉKLETEK

10.1 A rheumatoid arthritis megbetegedés diagnosztikus kritériumai, az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériumai, ACR 1987

Az Amerikai Reumatológiai Társaság (American College of Rheumatology, ACR) kritériumrendszere a következő tényezőket értékeli: az ízületek merevségét, fájdalmát, duzzadságát és radiológiai elváltozásait, bőr alatti szövettanilag jól definiált csomók (un. rheumatoid csomó) jelenlétét, és a rheumatoid faktor (RF) antitest jelenlétét a vérben. (A RF összefoglaló név, különböző leggyakrabban IgM típusú keringő immunglobulinokat jelöl, de más típusú antitestek és azok izotípusai is ide tartoznak. A RF kimutatására rendelkezésre álló különböző laboratóriumi módszerek szenzitivitása és specificitása jelentős eltéréseket mutat, azonban egyik sem kizárólagos RA-ra).

A diagnosztikus kritériumokból legalább 4-nek kell teljesülnie az RA diagnózisának felállításához.

17. Táblázat Az Amerikai Reumatológiai Kollégium klasszifikációs kritériumai, ACR 1987

Kritériumok	Részletes jellemzők
1. Reggeli ízületi merevség*	Mely 1 óránál hosszabb a maximális javulásig
2. Legalább 3 ízület duzzanata*	Az orvos vizsgálata alapján ízületi gyulladás két oldalon az alábbi ízületekben: PIP, MCP, csukló, könyök, térd, boka, MTP
3. A kéz kisízületeinek duzzanata*	Legalább 1 a csuklók, MCP, PIP ízületek közül
4. Szimmetrikus ízületi duzzanat*	Egyidejű szimmetrikus érintettség a 2. pontban leírt ízületekben.
5. Rheumatoid csomó	Subcutan csomó csont, extensor ín, juxtaarticularis régió felett
6. Rheumatoid faktor pozitivitás	Olyan módszerrel, mely az egészséges populációban 5%-nál nem mutat gyakrabban pozitivitást
7. Jellemző radiológiai elváltozások	Sávós osteoporosis és marginális erosio
*A tünetek legalább 6 heti fennállás szükséges.	

10.2 RA incidencia és prevalencia irodalmi áttekintés

18. táblázat RA incidencia az 1987-ben módosított ACR kritériumok alapján (beteg/10 000 lakos)

Ország (közlés éve)	Vizsgálat jellege	Összesen	Férfiak	Nők	Vizsgált lakosság életkora (év)
USA (2002)	Retrospektív	0,5	0,3	0,6	≥18
Finnország (2003)	Prospektív	0,4	0,3	0,5	≥16
USA (1993)	Retrospektív	0,3	0,2	0,5	≥18
Finnország (2000)	Retrospektív	0,3	0,2	0,4	≥16
Norvégia (2000)	Retrospektív	0,3	0,2	0,4	≥20
Norvégia (1998)	Retrospektív	0,3	0,1	0,4	20-79
Finnország (2001)	Retrospektív	0,3	0,2	0,4	≥16

Görögország (1997)	Retrospektív	0,2	0,1	0,4	≥16
Anglia (1994)	Prospektív	0,2	0,1	0,3	≥16
Svédország (2002)	Prospektív	0,2	0,2	0,3	≥16
Franciaország (1994)	Retrospektív	0,1	0,1	0,1	20-70

Forrás: Alamanos 2006⁸

19. táblázat RA prevalencia az 1987-ben módosított ACR kritériumok alapján (beteg/10 000 lakos)

Ország (közlés éve)	A vizsgálat jellege	Összesen	Férfiak	Nők	A vizsgált lakosság életkora (év)
USA (1999)	Retrospektív	10,7	7,4	13,7	≥35
Anglia (2002)	Keresztmetszeti	8,5	4,4	11,2	≥16
Finnország (1993)	Retrospektív	8,0	6,1	10,0	≥16
Görögország (2003)	Keresztmetszeti	7,0	n.a.	n.a.	≥19
Svédország (1999)	Keresztmetszeti	5,1	n.a.	n.a.	20-74
Franciaország (1999)	Keresztmetszeti	5,0	2,4	7,6	≥18
Spanyolország (2002)	Keresztmetszeti	5,0	2,0	8,0	≥20
Írország (1999)	Keresztmetszeti	5,0	n.a.	n.a.	n.a.
Törökország (2004)	Keresztmetszeti	3,6	1,5	7,7	≥20
Norvégia (1997)	Keresztmetszeti	4,4	1,9	6,7	20-79
Norvégia (2000)	Retrospektív	4,3	2,7	5,8	≥20
Oman (1991)	Keresztmetszeti	3,6	n.a.	n.a.	≥16
Görögország (1997)	Retrospektív	3,5	1,9	4,5	≥16
Kína (1993)	Keresztmetszeti	3,5	n.a.	n.a.	≥16
Olaszország (1998)	Keresztmetszeti	3,3	1,3	5,1	≥16
Franciaország (2005)	Keresztmetszeti	3,1	0,9	5,1	≥18
Kína (1993)	Keresztmetszeti	2,8	1,4	4,1	≥16
Argentina (2002)	Retrospektív	2,0	0,6	3,2	≥16
Jugoszlávia (1998)	Keresztmetszeti	1,8	0,9	2,9	≥20

n.a.= nincs adat, Forrás: Alamanos 2006⁸

10.3 Betegség-aktivitási mércék

Disease Activity Score (DAS28)

A Disease Activity Score (DAS28) a betegség aktivitását, a gyulladásos tünetek szintjét méri, az értékelésben 28 ízületet (mindkétoldali váll, könyök, csukló, térd valamint a kéz- és lábujjak alap- és középpercek közötti ízületeit) veszik figyelembe. A DAS28 értéke szerint a betegeket besorolhatjuk alacsony aktivitású ($\text{DAS28} \leq 3,2$) mérsékelt aktivitású ($3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$) vagy magas aktivitású csoportba ($\text{DAS28} > 5,1$). 1,2 pontos DAS28 változást tekinthetünk jelentős változásnak illetve az Európai Reumaellenes Liga (EULAR) a DAS alapján határozta meg a betegség javulás kritérium-rendszerét⁹.

Simplified Disease Activity Index (SDAI)

Az egyszerűsített betegségaktivitás index (Simplified Disease Activity Index, SDAI) a nyomásérzékeny (TJC) és a duzzadt (SJC) ízületek száma, a beteg és az orvos általános betegségértékelése vizuális analóg skálán (VAS: 0-10 cm) és az akut fázis fehérje (CRP mg/dl) alapján számolható ki¹¹⁰.

A SDAI értékelése: SDAI < 20 enyhe aktivitás, SDAI 21-40 közepes aktivitás, SDAI > 40 magas aktivitás.

Clinical Disease Activity Index (CDAI)

A CDAI a nyomásérzékeny és a duzzadt ízületek számának (28 ízület értékelése alapján), valamint a beteg és az orvos globális véleménye a betegségről (vizuális analóg skálán cm-ben kifejezve) értékének összege (értéktartománya: 0-76). A CDAI szoros korrelációt mutat a DAS28-al, előnye hogy laboreredmény nélkül is alkalmazható, klinikai vizsgálatban történő önálló alkalmazásra azonban kevésbé ajánlott^{111, 10, 20}.

10.4 Funkcionális állapot mérése

A HAQ-DI (Health Assessment Questionnaire Disability Index, továbbiakban HAQ) az RA-s betegek funkcionális állapotának mérésére kifejlesztett módszer. Kétoldalas önkitöltős kérdőív, ami a mindennapi tevékenységek 8 területét (domén) vizsgálja 20 kérdésben. A páciensnek 4 válaszlehetőség közül kell megjelölnie (nehézségnélkül, némi nehézséggel, komoly nehézséggel, képtelen rá), hogy az adott feladat elvégzése mennyire okoz nehézséget számára. A válaszok 0-3 számértéket kapnak (nehézség nélkül=0, képtelen rá=3), egy doménen belül a legmagasabb értéket kell figyelembe venni és így kiszámolni a 8 domén átlagát. Ha a páciens segédeszközt használ vagy más személy segítségével szorul egy tevékenység elvégzéséhez, akkor annak a doménnek az értéke nem lehet kisebb 2-nél (standard HAQ-DI). A kérdőív egyszerűsített kiszámolásakor nem veszik figyelembe a segédeszköz használatot (simple HAQ-DI). A magasabb érték rosszabb állapotra utal. A HAQ-DI szoros korrelációt mutat a betegség progressziójával²⁷. (<http://www.mapi-research.fr>)

10.5 Radiológiai mércék

Larsen skála⁹⁵

A Larsen-skála kéz és láb valamint nagyízületeket értékel, az egyes ízületeket (PIP, IP, MCP, csukló, MTP, IP1) 0 és 5 súlyossági fokozat szerint osztályozza. Ez az egyetlen módszer, amely egyaránt alkalmas kis és nagyízületek értékelésére. Ezt az értékelést az eredeti módszerben egy referencia-atlasz segítette. A pontszám egy globális súlyossági fokozatnak felel meg, amely az erózióknak és az ízületi rés beszűkülésének kombinációja. Az eredeti Larsen-módszer még számolt a lágyrészduzzanattal és a juxta-articularis sávós osteoporosissal is. A 2. súlyossági fokozat feletti osztályok fejezik ki a markánsabb elváltozásokat, ilyen pl. az erózió. Az 5. fokozat mutiláló elváltozásoknak felel meg.

A pontozó skálának több módosítása ismeretes. Kezdetben Larsen a csuklót mint egyetlen ízületet értékelte. Összességében 32 ízület pontozása történt, ezért a pontozás 0-tól 160-ig terjed ($5 \times 32 = 160$). Larsen 1995-ben módosította módszerét, a súlyossági fokozatokat is, az értékelendő areákat (ízületeket) is. Az egyik legfontosabb változás: az 1-es súlyossági fokozatban már nem szempont a lágyrészduzzanat és az osteoporosis.

Sharp módszer van der Heijde szerinti módosítás⁹⁵

Sharp módszere a kéz és csukló ízületeit elkülönítve értékeli, eróziókra és az ízületi rés beszűkülésére figyel. Ma az 1985-os módosítást használjuk: az eredetiben 27 ízületet értékeltek (erózió, résszűkület); az 1985-os módosítás szerint a kézen 17 ízületben nézik az eróziót, 18-ban a résszűkületet. Ma már ugyanezt a pontozásos módszert a lábra is alkalmazzák. Ízületenként 0-5-ig pontozzák az eróziókat, a felszíni eróziókat az érintett areának megfelelően pontozzák. A résszűkületet 0-4-ig pontozzák: focalis beszűküles 1 pont; <50% ízületi résszűkület 2 pont; >50% ízületi résszűkület 3 pont; az ízületi rés 100%-os eltűnte vagy az ankylosis 4 pont. Subluxatiót vagy luxatiót nem értékelnek. Az eróziós skálát és a résszűkületi skálát külön is nézhetik, de a kettőt összegezzük is egy össz-pontskálában. A van der Heijde által módosított Sharp módszerben a láb 6 ízületet is bevonják a pontozásba. Továbbá az 1985-os Sharp-módszerből kihagyták 2 areát az eróziók, 2 areát a résszűkületek értékeléséből. Így a kézen 16 helyet néznek eróziók irányában és 15-t résszűkület irányában. A láb erózióinak pontozásában a skála ízületenként 10-ig bővült, maximum 5-öt kaphat az MTP és az interphalangealis ízület. Jelentős különbség az is, hogy a subluxatiót és luxatiót is

bevonták az értékelésbe. A résszűkület skálája 0-4-ig terjed, az osztályozás ugyanúgy történik, mint Sharpnál. Subluxatio 3, luxatio 4 pontot kap. Utóbbi elváltozásokat az MCP és MTP ízületekben értékelik általában. A teljes skála 0-448-ig terjed.

10.6 A betegség javulásának mérése

ACR reagálási kritérium

Az RA betegek kezelését értékelő, több paraméterből álló összetett értékelési rendszer, a különböző kezeléseket értékelő klinikai vizsgálatokban ez a leggyakrabban használt mérce. A következő tényezőket értékeli a kritériumrendszer:

- az érzékeny ízületek számának csökkenését
- a duzzadt ízületek számának csökkenését
- A következő kritériumok közül legalább 3-nak javulnia kell:
 - beteg megítélése általános állapotáról: vizuális analóg skála (VAS) pontszám
 - kezelőorvos megítélése a beteg általános állapotáról: VAS pontszám
 - fájdalom: VAS pontszám
 - funkcionális állapot: HAQ pontszám
 - akut fázis fehérjék: CRP vagy vörösvérsejt süllyedés (ESR)

A javulást mértékétől függően a gyakorlatban 3 kritériumot használnak az ACR20, ACR50 és ACR70 kritériumot, amelyek 20%, 50% és 70%-os javulást jelentenek a fenti feltételeknek megfelelően^{4, 43}.

EULAR javulási kritérium

A betegségaktivitáson alapuló kritérium rendszer, amely a betegségaktivitás változása alapján sorolja csoportokba a betegeket¹²⁹. A DAS28 értéke és változásának nagysága alapján a betegek 3 csoportba sorolhatók: jól, mérsékelten vagy nem reagálók csoportjába.

20. Táblázat Az EULAR javulási kritérium rendszer

DAS28 az értékeléskor	A DAS28 változásának nagysága		
	>1.2	0.6 – 1.2	≤ 0.6
$\text{DAS28} \leq 3,2$	jó reagálás	<i>mérsékelt reagálás</i>	nincs reagálás
$3,2 < \text{DAS28} \leq 5,1$	<i>Mérsékelt reagálás</i>	<i>mérsékelt reagálás</i>	nincs reagálás
$\text{DAS28} > 5,1$	<i>Mérsékelt reagálás</i>	nincs reagálás	nincs reagálás

A betegség remissziójának kritériumai (ACR kritériumok)

Két egymást követő hónap során legalább 5 kritériumnak teljesülnie kell az alábbiak közül¹⁰³:

- 15 percet meg nem haladó reggeli ízületi merevség
- nincs fáradékonyság
- nincs ízületi fájdalom
- nem jelentkezik fájdalom nyomásra, vagy passzív mozgásra
- nem észlelhető ízületi duzzanat
- vörösvérsejt süllyedési sebesség nőknél 30 mm/óra férfiaknál 20 mm/óra alatt

A komplex remissziót kizárja az aktív vasculitis, pericarditis, pleuritis, myositis (ér-, szívburok-, mellhártya-, izomgyulladás) és mással nem magyarázható láz vagy fogyás).

Az ACR remissziós kritériumok hátrányának tartják, hogy mivel csak 5 kritériumnak kell teljesülnie a 6 közül, egyik magas (pl. a duzzadt ízületek száma) magas maradhat, ezért újabb remissziós kritériumok (Minimal Disease Activity, MDA) validálás alatt vannak.⁷⁴

Az EULAR/ACR közös ajánlása RA klinikai vizsgálatokban alkalmazandó mércékre

Az Európai Reumaellenes Liga (European League Against Rheumatism, EULAR) és az Amerikai Reumatológiai Kollégium (American College of Rheumatology, ACR) közös ajánlást dolgozott ki az RA klinikai vizsgálatokban használandó betegség-aktivitás mércékre⁹.

A klinikai vizsgálatokban:

- közölni kell betegség aktivitás választ (ACR20, ACR50, ACR70, EULAR válasz kritériumok) és stádiumot (DAS/DAS28, CDAI and SDAI)
- közölni kell leíró statisztikákat a kiindulási és végpont adatokról, a változókról egyenként
- közölni kell kiindulási betegség-aktivitás értéket
- közölni kell az alacsony betegség-aktivitást és remissziót elérő betegek arányát
- az alacsony betegség-aktivitás meghatározásához a DAS/DAS28, CDAI, SDAI és MDA határértékeket kell használni
- remisszió meghatározásához az elsődleges ACR remissziós kritériumokat és a megfelelő DAS/DAS28, CDAI és SDAI határértékeket kell használni
- az elsődleges kimenetel megjelenéséig eltelt időt
- figyelembe kell venni és közölni kell az elsődleges kimenetel fenntarthatóságát
- közölni kell a kimerültségre („fatigue”) vonatkozóan adatot

10.7 A certolizumab pegol komparátor gyógyszerek (BRMD): adalimumab, etanercept, infliximab, tocilizumab és golimumab

Adalimumab

Az adalimumab (ATC kód: L04AB04, gyári név: Humira) egy rekombináns humán monoklonális antitest, melyet kínai hörcsög petefészeksejtekben állítanak elő. Specifikusan kötődik a TNF-hez és semlegesíti a TNF biológiai hatását, megakadályozva a TNF interakcióját a p55 és p75 sejtfelszíni TNF receptorokkal. Az adalimumab módosítja a biológiai válaszokat, melyeket a TNF indukál, illetve szabályoz, beleértve a fehérvérsejtek vándorlásáért felelős adhézis molekulák szintjeinek változtatását

Javallat:

Metotrexáttal együtt adagolva javallott:

- középsúlyos, illetve súlyos aktív rheumatoid arthritisben szenvedő felnőtt betegek kezelésére, ha a betegséget befolyásoló reumaellenes szerek (disease-modifying antirheumatic drugs), beleértve a metotrexátot, nem hatásosak.
- súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritis betegségben szenvedő felnőttek kezelésére, akiket előzőleg még nem kezeltek metotrexáttal.

A Humira metotrexát-intolerancia esetén, vagy ha a folyamatos metotrexát-kezelés nem megfelelő, monoterápiaként is alkalmazható.

A Humira csökkenti a röntgen felvétellel kimutatott ízületi károsodás progressziójának mértékét és javítja a fizikai funkciókat, ha metotrexáttal kombinálva kerül alkalmazásra.

Adagolás:

Az adagolás módja: szubkután injekció. Humira-val történő kezelést csak olyan szakorvos kezdhet el, illetve folytathat, aki jártas a rheumatoid arthritis felismerésében és kezelésében. A helyes injekciós technika elsajátítása után a betegek, ha az orvos úgy ítéli meg, akár önmaguknak is beadhatják a Humira-t, szükség szerinti orvosi ellenőrzés mellett. A Humira-kezelés ideje alatt optimalizálni kell a más szerek (pl. kortikoszteroidok és/vagy immunmodulánsok) alkalmazásával végzett terápiát.

Javasolt dózisa RA-ban szenvedő felnőttek esetében 40 mg adalimumab, kéthetente egy alkalommal egy adagban subcutan injekció formájában. A metotrexát folytatása javasolt a Humira-val való kezelés ideje alatt. Glükokortikoidok, szalicilátok, nem-szteroid gyulladáscsökkentők, illetve analgetikumok adása is folytatható a Humira-kezelés ideje alatt.

Monoterápiában, olyan betegek esetében, akiknél hatáscsökkenés mutatkozik, jó eredmény érhető el a dózis hetenkénti 40 mg-ra való emelésével.

Egyidejű kezelés más DMARD-dal:

Klinikai vizsgálatokban súlyos fertőzéseket tapasztaltak előnyösebb klinikai hatás nélkül anakinra és egy másik TNF-antagonista, az etanercept együttes adásakor, amennyiben a kombinált kezelés hatását az önmagában adagolt etanercept hatásával hasonlították össze. Az etanercept és anakinra kombinációs kezelésnél észlelt mellékhatások természete miatt hasonló toxicitás várható az anakinra és más TNF-antagonista kombinációnál is. Ezért az adalimumab és anakinra kombináció adása nem javasolt.

Kölcsönhatás:

A Humira-t vizsgálták monoterápiában, illetve metotrexát kombinációban szedő rheumatoid arthritises, valamint arthritis psoriaticában szenvedő betegek köreiben is. Ha a Humira-t kombinációban adták metotrexáttal az antitestképződés alacsonyabb volt (< 1%), mint monoterápiában. A Humira metotrexát nélküli alkalmazása fokozott antitestképződést, továbbá az adalimumab-clearance fokozódását és a hatékonyság csökkenését eredményezte

Ellenjavallat:

A készítmény hatóanyagával, vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Tuberkulózis vagy más súlyos fertőzés, mint szepszis vagy opportunist fertőzések, súlyos szívelégtelenség

Etanercept

Az etanercept (ATC-kód: L04AB01, gyári név: Enbrel) egy humán tumor nekrozis faktor receptor (p 75) Fc fúziós fehérje, amelyet kínai hörcsög ovarium-sejtek felhasználásával állítanak elő rekombináns DNS technológiával. Az etanercept, a humán tumor nekrozis faktor-2 receptor (TNFR2/p75) extracelluláris ligandkötő oménjéből és a humán IgG1 Fc doménjéből kialakított kiméra dimerizált terméke. Az Fc komponens tartalmazza az emberi IgG1 kapocsrégióját, a CH₂ és CH₃ régiókat, de nem tartalmazza a CH₁ régiót. Az etanercept 934 aminosavból álló 150 kilodalton molekulatömegű fehérje. Hatását az A375 ejtvonalt TNF- α mediálta növekedésgátlás semlegesítésének mérésével bizonyították. Az etanercept specifikus aktivitása $1,7 \times 10^6$ egység/mg.

Javallat:

Metotrexáttal kombinálva a közepesen súlyos vagy súlyos reumaszerű ízületi gyulladás kezelésére javasolt felnőtteknél, abban az esetben, ha az egyéb bázisterápiás készítmények (disease- modifying antirheumatic drugs) - beleértve a metotrexátot is (ha nem ellenjavallt) - hatása nem volt megfelelő. Az Enbrel önmagában is alkalmazható a metotrexátra való túlérzékenység esetén, vagy akkor, ha a metotrexáttal való együttes alkalmazás nem alkalmas. Az Enbrel olyan, korábbi metotrexát kezelésben nem részesült felnőttek esetében is javasolt, akik súlyos, aktív és progresszív rheumatoid arthritisben szenvednek. Az Enbrel, önmagában vagy metotrexáttal kombinálva, bizonyítottan lassítja a röntgennel is mérhető ízületi károsodás folyamatának mértékét és javítja a fizikai funkciót.

Adagolás:

Az adagolás módja: szubkután injekció. Csak olyan szakorvos javasolhatja az Enbrel-t, illetve gondo-zhatja az Enbrel terápiában részesülő beteget, aki a rheumatoid arthritis felismerésben és kezelésében megfelelő tapasztalattal rendelkezik. Az Enbrel-lel kezelt betegeknek egy beteginformációs adatlapot kell kapniuk. Az Enbrel 25 mg-os és 50 mg-os hatáserősségben kapható.

Az Enbrel injekció beadására vonatkozó részletes útmutatás megtalálható a betegtájékoztató 7. pontjában, "Utasítások az Enbrel injekció elkészítésére és beadására".Az ajánlott dózis heti két alkalommal adott 25 mg Enbrel. Heti egy alkalommal 50 mg Enbrel is adható, mely biztonságosnak és hatékonynak bizonyult.

Kölcsönhatás:

Az Enbrel-lel és anakinrával kezelt felnőtt betegek esetében a súlyos fertőző betegségek magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak Enbrel-lel, illetve csak anakinrával kezelt betegeknél (korábbi adatok). Ezen túlmenően egy kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálatban, amelyben az Enbrel-lel és anakinrával kezelt felnőtt betegek metotrexát alapkezelést is kaptak, a súlyos fertőzések (7%) és a neutropenia magasabb rátáját figyelték meg, mint a csak Enbrel terápiát kapó betegeknél. Az Enbrel és anakinra kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott. Klinikai vizsgálatokban az abatacept és Enbrel egyidejű alkalmazása megnövelte a súlyos mellékhatások előfordulásának gyakoriságát. Ez a kombináció nem nyújtott fokozott klinikai előnyöket, így alkalmazása nem ajánlott. Abban a klinikai vizsgálatban, melyben a felnőtt betegek meghatározott dózisú sulfasalazinet és Enbrel-t is kaptak, a kombinációt kapó csoportban az átlagos fehérvérsejtszám statisztikailag szignifikánsan alacsonyabb volt a csak Enbrel-t vagy csak sulfasalazinet kapó csoporthoz viszonyítva. Ezen kölcsönhatás klinikai jelentősége nem ismert.

Ellenjavallat: A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység. Sepsis kockázata. Nem kezdhető etanercpet kezelés olyan betegeknél, akiknél aktív fertőzés áll fenn - ideértve a krónikus, illetve helyi infekciókat is.

Infliximab

Az infliximab (ATC-kód: L04AB02, gyári név: Remicade) egy kiméra jellegű, az emberből és egy egérféléből származó, IgG1 monoklonális antitest, melyet folyamatos perfúzióval tenyésztett, rekombináns sejtvonal termel. Nagy affinitással kötődik a TNF_α -nak mind az oldható, mind a transzmembrán formájához, de nem kötődik a limfotoxin-alfához (TNF_β), gyorsan stabil komplexeket képez a humán TNF_α -val, amely folyamat így a TNF_α bioaktivitásának csökkenését eredményezi, meggátolja a TNF_α funkcionális aktivitását. RA-ban az infliximabbal történő kezelés csökkentette a gyulladásos sejtek beszűrődését az ízület gyulladt területére, továbbá a celluláris adhéziót, a kemotaxist és a szöveti degradációt befolyásoló molekulák expresszióját.

Javallat:

A Remicade metotrexáttal kombinálva javallt olyan aktív rheumatoid arthritises betegek tüneteinek csökkentésére és a fizikális funkcióik javítására:

- akik esetében a betegséget befolyásoló szerekkel (disease-modifying drugs) végzett kezelés, beleértve a metotrexáttal való kezelést is, nem volt eredményes.
- akiknél a súlyos fokú, aktív és progresszív betegséget korábban nem kezelték metotrexáttal vagy más, rheumatoid betegséget befolyásoló szerekkel (DMARD).

Ezekben a betegcsoportokban röntgenvizsgálattal igazoltan csökkent az ízületi károsodás előrehaladásának üteme.

Adagolás:

Az infliximabot intravénásan kell beadni. A Remicade-kezelést csak olyan képzett orvos kezdheti el és felügyelheti, aki jártas a rheumatoid arthritis, a gyulladásos bélbetegségek, a spondylitis ankylopoetica, az arthritis psoriatica vagy a psoriasis felismerésében és kezelésében. A Remicade infúziókat olyan képzett egészségügyi személyzet adhatja be, akit kiképeztek az infúzióval kapcsolatos bármilyen probléma felismerésére. A Remicade-kezelésben részesülő betegnek át kell adni a Betegtájékoztatót és a speciális Figyelmeztető kártyát.

Remicade-kezelésben korábban nem részesült betegek: 3 mg/ttkg intravénás infúzióban, 2 órás infundálási időtartamban, amit további 3 mg/ttkg-os infúzióval kell kiegészíteni az első infúzió utáni 2. és 6. héten, ezután minden 8. héten. Rheumatoid arthritisben szenvedő körültekintően kiválasztott betegek esetén, akik a 3. kezdő 2 órás Remicade infúziót tolerálták, fontolóra vehető következő, 1 óránál nem rövidebb ideig tartó infúziók adása. A 6 mg/ttkg-nál

magasabb dózisú rövidített infúziók hatását nem vizsgálták. A készítményt metotrexáttal együtt kell adni.

A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a klinikai válasz általában 12 hetes kezelésen belül kialakul. Amennyiben egy beteg reakciója nem kielégítő, vagy ez idő után már nem reagál a kezelésre, megfontolható a lépésenkénti, kb 1,5 mg/ttkg-onkénti dózisemelés, maximum 7,5 mg/ttkg-ig, 8 hetente. Alternatívaként megfontolható 3 mg/ttkg alkalmazása akár 4 hetenkénti gyakorisággal. Amennyiben a kezelésre adott reakció megfelelő volt, a beteget a kiválasztott adaggal, illetve gyakorisággal kell tovább kezelni. A kezelés további folytatását alaposan meg kell fontolni azoknál a betegeknél, akiknél az első 12 héten belül, illetve a dózismódosítást követően egyértelmű terápiás előny nem mutatkozik.

Kölcsönhatás:

Rheumatoid arthritisben szenvedő betegeknél vannak arra utaló jelek, hogy az egyidejűleg alkalmazott metotrexát és más immunmodulátor csökkenti az infliximabbal szembeni antitestek kialakulását és növeli a plazmában az infliximab koncentrációját. Az eredmények azonban nem teljesen megbízhatók, mivel az infliximab szérumanalízisének és az infliximabbal szembeni antitestek meghatározásának módszerei nem elég pontosak. A kortikoszteroidok nincsenek hatással klinikailag jelentős mértékben az infliximab farmakokinetikájára. Remicade anakinrával történő kombinációja nem javasolt.

Ellenjavallat:

Tuberkulózisos vagy egyéb súlyos fertőzésben - mint például szepszis, tályog és opportunist fertőzés - szenvedő betegek. Közepes vagy súlyos fokú szívelégtelenségben (NYHA III/IV osztály) szenvedő betegek. Remicade-et tilos alkalmazni azokban a betegeknél, akik infliximabbal vagy más, egérfélékből származó fehérjével vagy a készítmény bármely segédanyagával szemben túlérzékenyek.

Tocilizumab

A tocilizumab az Immunsuppressív szerek, interleukin inhibitorok farmakoterápiás csoporthoz tartozik, ATC kód: L04AC07. Megnevezés: RoActemra 20 mg/ml koncentrátum oldatos infúzióhoz (tisztá vagy opálos, színtelen vagy halványsárga oldat.).

Kiszerelés

A koncentrátum 20 mg tocilizumabot tartalmaz milliliterenként.

80 mg tocilizumab 4 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

200 mg tocilizumab 10 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

400 mg tocilizumab 20 ml-ben (20 mg/ml) injekciós üvegenként.

A tocilizumab humanizált, IgG1 monoklonális antitest, human interleukin-6 (IL-6) receptor antagonistája, melyet kínai hörcsög ovarium sejtekben rekombináns DNS-technológiával állítanak elő.

Hatásmechanizmus

A tocilizumab specifikusan kötődik mind az oldható, mind a membránhoz kötött IL-6 receptorokhoz (sIL-6R és mIL-6R). A tocilizumab gátolja a sIL-6R és a mIL-6R által közvetített szignálokat. Az IL-6 egy pleiotropikus pro-inflammációs citokin, melyet különféle sejttypusok, így a T- és B-sejtek, monocyták és fibroblastok termelnek. Az IL-6 különféle fiziológiai folyamatokban vesz részt, mint pl. T-sejt aktiváció, immunglobulin szekréció indukciója, a máj akut fázisú protein szintézisének indukciója és a vérképzés stimulációja. Az IL-6 szerepet játszik bizonyos betegségek, így a gyulladásos betegségek, osteoporosis és neoplasia patogenezisében.

A RoActemra metotrexattal (MTX) kombinálva közepesen súlyos vagy súlyos, aktív rheumatoid arthritis kezelésére javasolt olyan felnőtt betegek esetében, akik nem reagáltak megfelelő módon vagy intoleranciát mutattak más, előzőleg alkalmazott, egy vagy több betegségmódosító antireumatikus gyógyszerre (DMARD) vagy tumornekrozis faktor (TNF) antagonistára kezelésre. Ezeknél a betegeknél a RoActemra monoterápiaként is adható metotrexat intolerancia esetén, vagy ha a metotrexattal történő tartós kezelés nem alkalmazható.

Adagolás és alkalmazás

A kezelést csak a rheumatoid arthritis diagnosztizálásában és kezelésében jártas szakorvos kezdeményezheti. A RoActemra-kezelésben részesülő betegeknek egy Beteg figyelmeztető kártyát kell kapniuk.

Adagolás

A javasolt adag 8 mg/ttkg (testtömeg-kilogramm), de nem kevesebb mint négyhetente egyszer alkalmazott 480 mg. A klinikai vizsgálatokban 1,2 g-nál nagyobb adagokat nem vizsgáltak.

Laboreltérések (májenzim, abszolút neutrofilszám, thrombocitaszám változás) esetén az adagolás módosítása illetve felfüggesztése szükséges.

Gyermekek: A RoActemra nem javasolt 18 év alatti gyermekek számára a biztonságosságra és a hatásosságra vonatkozó adatok elégtelensége miatt. Idős betegek: 65 éves vagy idősebb betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. Veseelégtelenség: Enyhe veseelégtelenségben szenvedő betegek esetén dózismódosítás nem szükséges. A RoActemra-t nem vizsgálták

közepes vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegek esetén. Ezeknél a betegeknél a vesefunkció fokozott ellenőrzése szükséges. Májkárosodás: A RoActemra-t májkárosodásban szenvedő betegek esetében nem vizsgálták. Ezért dózisajánlás nem adható.

Az alkalmazás módja

A RoActemra-t hígítás után 1 órás intravénás infúzióban kell alkalmazni. A RoActemra-t steril, pirogénmentes, 9 mg/ml-es (0,9%) nátrium-klorid injekciós oldattal 100 ml-es ösztérfogatra kell hígítani, aszeptikus körülmények között.

Az alkalmazás előtti hígításra vonatkozó további információkat lásd az Alkalmazási előiratban.

Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Aktív, súlyos fertőzések

A Különleges figyelmeztetések részleteit (fertőzések, tuberculosis, diverticulitis, túlérzékenység, májkárosodások, májenzim eltérések, hematológiai ill. lipidparaméterek eltérése, neurológiai zavarok, rosszindulatú daganatok, vakcinációk, kardiovaszkuláris kockázat) lásd az Alkalmazási előiratban.

Kombináció TNF-gátlókkal

A RoActemra TNF-gátlókkal vagy más biológiai terápiákkal rheumatoid arthritisben történő együttes alkalmazásával nincs tapasztalat. A RoActemra együttadása más biológiai szerekekkel nem ajánlott.

Gyógyszerköcsönhatás

A hetente egyszer adott 10-25 mg MTX és az egyszeri, 10 mg/ttkg adagban adott tocilizumab együttes alkalmazása nem járt klinikailag jelentős hatással a MTX-expozíciójára. A populációs farmakokinetikai vizsgálatokban a MTX-nak, a nem szteroid gyulladásgátlóknak (NSAID) vagy a kortikoszteroidoknak nem volt kimutatható hatása a tocilizumab-clearance-re.

Terhes nőknél történő alkalmazásra nincs megfelelő adat a tocilizumab tekintetében.

Golimumab

Az Európai Gyógyszerügynökség 2009 június 25-én pozitív elbírálást adott a golimumab (Simpioni) RA (és az arthritis psoriatica, spondylitis ankylopoetica) kezelésére történő alkalmazására, forgalomba hozatalára (London, 25 June 2009, Doc.Ref.

EMEA/CHMP/362870/2009), a kérelmező a Centocor B.V. volt.

Magyar nyelvű törzskönyv jelenleg (2009.09.10) még nem áll rendelkezésre.

Az EMEA honlapon hozzáférhető dokumentum alapján: a golimumab TNF-alpha gátló (ATC kód L04AB06) humán immunoglobulin, monoklonális antitest. Metotrexáttal kombinálva olyan közepesen-súlyosan aktív, felnőtt RA betegek kezelésére javasolt, akik megelőző DMARD kezelésre, beleértve a metotrexátot, nem reagáltak megfelelően.

10.8 RCT-k keresésére használt keresési stratégiák

Certolizumab pegol:

("CDP870"[Substance Name] OR "CDP870"[All Fields] OR "certolizumab"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) AND ("1"[PDAT] : "2009/08/16"[PDAT])

Tocilizumab:

("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND (("tocilizumab"[Substance Name] OR "tocilizumab"[All Fields]) OR mra[All Fields] OR ("atlizumab"[Substance Name] OR "atlizumab"[All Fields]) OR Anti-Interleukin-6[All Fields] OR (("receptors, interleukin-6"[MeSH Terms] OR ("receptors"[All Fields] AND "interleukin-6"[All Fields]) OR "interleukin-6 receptors"[All Fields] OR "interleukin 6 receptor"[All Fields]) AND antagonist[All Fields]) OR (("receptors, interleukin-6"[MeSH Terms] OR ("receptors"[All Fields] AND "interleukin-6"[All Fields]) OR "interleukin-6 receptors"[All Fields] OR "interleukin 6 receptor"[All Fields]) AND ("antibodies"[MeSH Terms] OR "antibodies"[All Fields] OR "antibody"[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) AND ("1"[PDAT] : "2009/08/16"[PDAT])

Golimumab:

("golimumab"[Substance Name] OR "golimumab"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) AND ("1"[PDAT] : "2009/08/16"[PDAT])

Infliximab:

((("infliximab"[Substance Name] OR "infliximab"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) AND (("2005/02/01"[PDAT] : "2009/08/16"[PDAT]) AND English[lang])

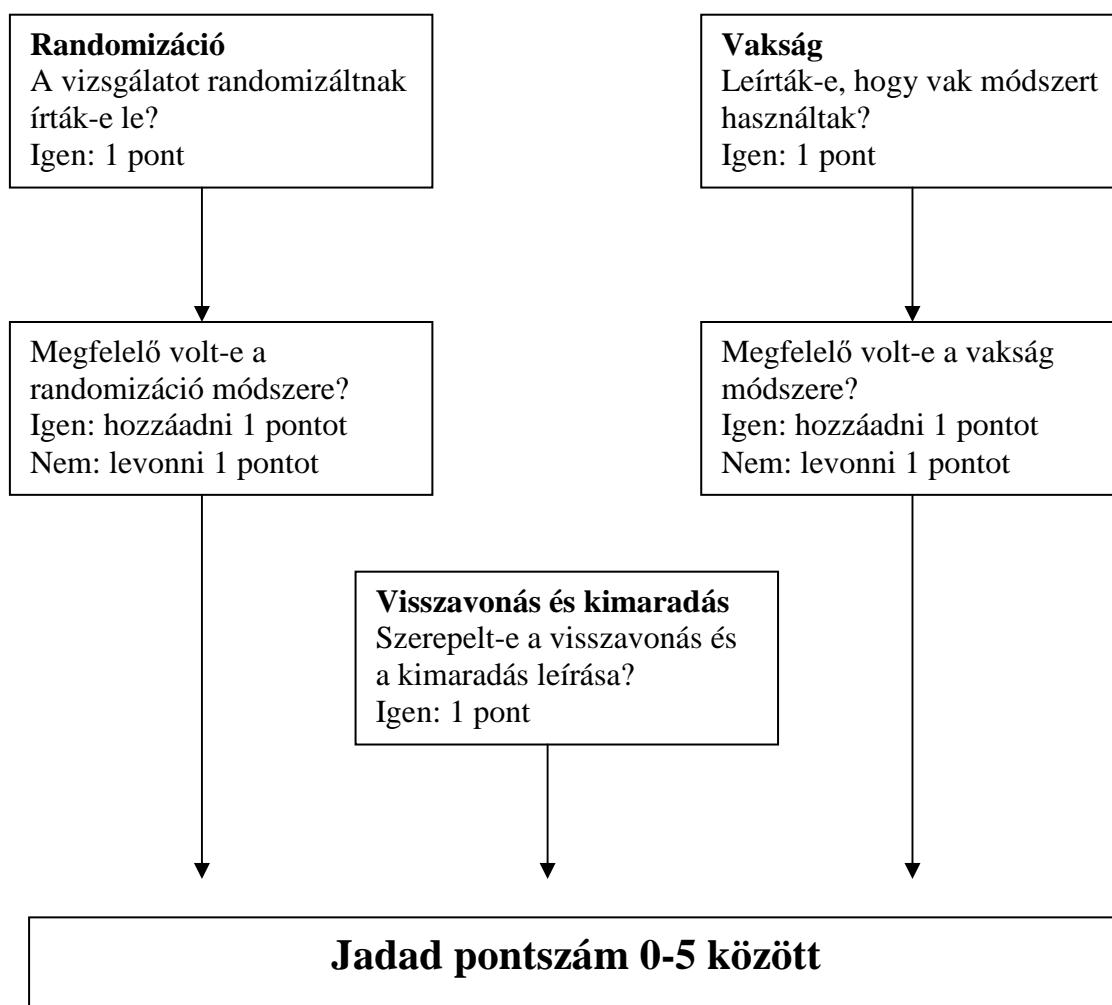
Adalimumab:

("adalimumab"[Substance Name] OR "adalimumab"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields])) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) AND (("2005/02/01"[PDAT] : "2009/08/16"[PDAT]) AND English[lang])

Etanercept:

((("TNFR-Fc fusion protein"[Substance Name] OR "TNFR-Fc fusion protein"[All Fields] OR "etanercept"[All Fields]) AND ("arthritis, rheumatoid"[MeSH Terms] OR ("arthritis"[All Fields] AND "rheumatoid"[All Fields]) OR "rheumatoid arthritis"[All Fields] OR ("rheumatoid"[All Fields] AND "arthritis"[All Fields]))) AND (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR "randomized controlled trials as topic"[MeSH Terms] OR "random allocation"[MeSH Terms] OR "double-blind method"[MeSH Terms] OR "single-blind method"[MeSH Terms]) NOT ("animals"[MeSH Terms] NOT "humans"[MeSH Terms]) AND (("2005/02/01"[PDAT] : "2009/08/16"[PDAT]) AND English[lang])

10.9 A vizsgálatok értékelésének módszer Jadad szerint



10.10 A randomizált klinikai vizsgálatok kiválogatása és kizárása

CERTOLIZUMAB PEGOL

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
1	<i>Scott DL, Cope A.</i> New tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: are there benefits from extending choice? <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Jun;68(6):767-9.	Editorial - kizárva
2	<i>Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijckens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D.</i> Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Jun;68(6):797-804.	RCT - beválogatva
3	<i>Fleischmann R, Vencovsky J, van Vollenhoven RF, Borenstein D, Box J, Coteur G, Goel N, Brezinschek HP, Innes A, Strand V.</i> Efficacy and safety of certolizumab pegol monotherapy every 4 weeks in patients with rheumatoid arthritis failing previous disease-modifying antirheumatic therapy: the FAST4WARD study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Jun;68(6):805-11.	RCT - beválogatva
4	<i>Keystone E, Heijde D, Mason D Jr, Landewé R, Vollenhoven RV, Combe B, Emery P, Strand V, Mease P, Desai C, Pavelka K.</i> Certolizumab pegol plus methotrexate is significantly more effective than placebo plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: findings of a fifty-two-week, phase III, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. <i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Nov;58(11):3319-29.	RCT - beválogatva
5	<i>Toussirot E, Wendling D.</i> The use of TNF-alpha blocking agents in rheumatoid arthritis: an update. <i>Expert Opin Pharmacother.</i> 2007 Sep;8(13):2089-107.	Review - kizárva
6	<i>Choy EH, Hazleman B, Smith M, Moss K, Lisi L, Scott DG, Patel J, Sopwith M, Isenberg DA.</i> Efficacy of a novel PEGylated humanized anti-TNF fragment (CDP870) in patients with rheumatoid arthritis: a phase II double-blinded, randomized, dose-escalating trial. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2002 Oct;41(10):1133-7.	Fázis II. vizsgálat - kizárva

TOCILIZUMAB:

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
1	<i>Nishimoto N.</i> [IL-6 inhibitors for treatment of rheumatoid arthritis] Nippon Naika Gakkai Zasshi. 2008 Oct 10;97(10):2413-7. Japanese.	Kizárva – Review
2	Genovese MC, McKay JD, Nasonov EL, Mysler EF, da Silva NA, Alecock E, Woodworth T, Gomez-Reino JJ. Interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab reduces disease activity in rheumatoid arthritis with inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the tocilizumab in combination with traditional disease-modifying antirheumatic drug therapy study. Arthritis Rheum. 2008 Oct;58(10):2968-80.	Beválogatva
3	<i>Nishimoto N, Terao K, Mima T, Nakahara H, Takagi N, Kakehi T.</i> Mechanisms and pathologic significances in increase in serum interleukin-6 (IL-6) and soluble IL-6 receptor after administration of an anti-IL-6 receptor antibody, tocilizumab, in patients with rheumatoid arthritis and Castleman disease. Blood. 2008 Nov 15;112(10):3959-64. Epub 2008 Sep 10.	Nem klinikai vizsgálat
4	<i>Manfredi M, Benucci M.</i> [The role of interleukin-6 in rheumatoid arthritis] Recenti Prog Med. 2008 Jun;99(6):291-4. Italian.	Kizárva – Review
5	Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, van Vollenhoven R, Sanchez A, Alecock E, Lee J, Kremer J. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. Ann Rheum Dis. 2008 Nov;67(11):1516-23. Epub 2008 Jul 14.	Beválogatva
6	<i>Yokota S, Imagawa T, Mori M, Miyamae T, Aihara Y, Takei S, Iwata N, Umebayashi H, Murata T, Miyoshi M, Tomiita M, Nishimoto N, Kishimoto T.</i> Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, withdrawal phase III trial. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):998-1006.	Kizárva - RCT, de JIA indikáció

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
7	<i>Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, Ramos-Remus C, Rovensky J, Alecock E, Woodworth T, Alten R; OPTION Investigators.</i> Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):987-97.	Beválogatva
8	<i>Bongartz T.</i> Tocilizumab for rheumatoid and juvenile idiopathic arthritis. Lancet. 2008 Mar 22;371(9617):961-3. No abstract available.	Kizárva – Review
9	<i>Kavanaugh A.</i> Interleukin-6 inhibition and clinical efficacy in rheumatoid arthritis treatment--data from randomized clinical trials. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007;65 Suppl 1:S16-20. Review.	Kizárva – Review
10	<i>Looney RJ, Stohl W.</i> New and promising treatments for rheumatoid arthritis. Am J Orthop. 2007 Jul;36(7 Suppl):18-23. Review. No abstract available.	Kizárva – Review
11	<i>Nishimoto N.</i> [Humanized anti-human IL-6 receptor antibody, tocilizumab] Nippon Rinsho. 2007 Jul;65(7):1218-25. Review. Japanese.	Kizárva - Review
12	<i>Nishimoto N, Hashimoto J, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Murata N, van der Heijde D, Kishimoto T.</i> Study of active controlled monotherapy used for rheumatoid arthritis, an IL-6 inhibitor (SAMURAI): evidence of clinical and radiographic benefit from an x ray reader-blinded randomised controlled trial of tocilizumab. Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1162-7. Epub 2007 May 7.	Beválogatva
13	<i>Scherer HU, Burmester GR.</i> [Biologicals in the treatment of rheumatic diseases] Dtsch Med Wochenschr. 2006 Oct 13;131(41):2279-85. Review. German. No abstract available.	Kizárva – Review
14	<i>Paul-Pletzer K.</i> Tocilizumab: blockade of interleukin-6 signaling pathway as a therapeutic strategy for inflammatory disorders. Drugs Today (Barc). 2006 Sep;42(9):559-76. Review.	Kizárva – Review

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
15	<i>Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Bröhl J, Balint G, Emery P, Raemen F, Petersen J, Smolen J, Thomson D, Kishimoto T; CHARISMA Study Group.</i> Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. Arthritis Rheum. 2006 Sep;54(9):2817-29. Erratum in: Arthritis Rheum. 2008 Mar;58(3):887.	beválogatva
16	<i>Nishimoto N.</i> [Anti-IL-6 receptor antibody] Nippon Rinsho. 2005 May;63 Suppl 5:723-7. Review. Japanese. No abstract available.	Kizárva – Review
17	<i>Straub RH, Härle P, Yamana S, Matsuda T, Takasugi K, Kishimoto T, Nishimoto N.</i> Anti-interleukin-6 receptor antibody therapy favors adrenal androgen secretion in patients with rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. Arthritis Rheum. 2006 Jun;54(6):1778-85.	Kizárva – nem megfelelő végpont
18	<i>Weisman MH, Durez P, Hallegua D, Aranda R, Becker JC, Nuamah I, Vratsanos G, Zhou Y, Moreland LW.</i> Reduction of inflammatory biomarker response by abatacept in treatment of rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2006 Nov;33(11):2162-6. Epub 2006 Oct 1.	Kizárva – abatacept
19	<i>Vgontzas AN, Zoumakis E, Lin HM, Bixler EO, Trakada G, Chrousos GP.</i> Marked decrease in sleepiness in patients with sleep apnea by etanercept, a tumor necrosis factor-alpha antagonist. J Clin Endocrinol Metab. 2004 Sep;89(9):4409-13.	Kizárva – etanercept
20	<i>Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Hashimoto J, Azuma J, Kishimoto T.</i> Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum. 2004 Jun;50(6):1761-9.	Beválogatva
21	<i>Carrasco R, Smith JA, Lovell D.</i> Biologic agents for the treatment of juvenile rheumatoid arthritis: current status. Paediatr Drugs. 2004;6(3):137-46. Erratum in: Paediatr Drugs. 2005;7(2):136. Carrasco, Ruy [added]; Smith, Judith A [added].	Kizárva – nem RA, JIA indikáció

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
22	<i>[No authors listed]</i> Atlizumab: anti-IL-6 receptor antibody-Chugai, anti-interleukin-6 receptor antibody-Chugai, MRA-Chugai. BioDrugs. 2003;17(5):369-72.	Nem RCT – kizárva
23	<i>Choy EH, Isenberg DA, Garrood T, Farrow S, Ioannou Y, Bird H, Cheung N, Williams B, Hazleman B, Price R, Yoshizaki K, Nishimoto N, Kishimoto T, Panayi GS.</i> Therapeutic benefit of blocking interleukin-6 activity with an anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody in rheumatoid arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. Arthritis Rheum. 2002 Dec;46(12):3143-50.	Kizárva – RA és RCT, de alacsony betegszám és fázis I,II. vizsgálat
24	<i>Barrera P, Joosten LA, den Broeder AA, van de Putte LB, van Riel PL, van den Berg WB.</i> Effects of treatment with a fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody on the local and systemic homeostasis of interleukin 1 and TNFalpha in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2001 Jul;60(7):660-9.	Kizárva – nem anti IL-6
25	<i>Choy EH, Rankin EC, Kassimos D, Vetterlein O, Garyfallos A, Ravirajan CT, Sopwith M, Eastell R, Kingsley GH, Isenberg DA, Panayi GS.</i> The engineered human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody CDP571 inhibits inflammatory pathways but not T cell activation in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 1999 Nov;26(11):2310-7.	Kizárva – nem anti IL-6
26	<i>Charles P, Elliott MJ, Davis D, Potter A, Kalden JR, Antoni C, Breedveld FC, Smolen JS, Eberl G, deWoody K, Feldmann M, Maini RN.</i> Regulation of Cytokines, Cytokine Inhibitors, and Acute-Phase Proteins Following Anti-TNF- α Therapy in Rheumatoid Arthritis1 The Journal of Immunology, 1999, 163: 1521-1528.	Kizárva – nem anti IL-6
27	<i>Elliott MJ, Maini RN.</i> Anti-cytokine therapy in rheumatoid arthritis. Baillieres Clin Rheumatol. 1995 Nov;9(4):633-52.	Kizárva – Review
28	<i>Scheinecker C, Smolen J, Yasothan U, Stoll J, Kirkpatrick P.</i> Tocilizumab. Nat Rev Drug Discov. 2009 Apr;8(4):273-4.	Kizárva - Review

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
29	<i>Jones G, Sebba A, Gu J, Lowenstein MB, Calvo A, Gomez-Reino JJ, Siri DA, Tomsic M, Alecock E, Woodworth T, Genovese MC.</i> Comparison of tocilizumab monotherapy versus methotrexate monotherapy in patients with moderate to severe rheumatoid arthritis: The AMBITION study. Ann Rheum Dis. 2009 Mar 17.	Kizárva – nem megfelelő indikáció (MTX-naív betegek)

GOLIMUMAB:

Sorszám	Találat megnevezése és hivatkozás	Beválogatás/ kizárás oka
1	<i>Smolen JS, Kay J, Doyle MK, Landewé R, Matteson EL, Wollenhaupt J, Gaylis N, Murphy FT, Neal JS, Zhou Y, Visvanathan S, Hsia EC, Rahman MU; GO-AFTER study investigators.</i> Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis after treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors (GO-AFTER study): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase III trial. Lancet. 2009 Jul 18;374(9685):210-21.	RCT (golimumab TNF-alfa gátló elégtelenség után)
2	<i>Yazici Y.</i> Treatment of rheumatoid arthritis: we are getting there. Lancet.2009 Jul 18;374(9685):178-80.	Kizárva - Review
3	<i>Scott DL, Cope A.</i> New tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: are there benefits from extending choice? Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):767-9. PubMed PMID: 19435722.	Kizárva - Letter
4	<i>Keystone EC, Genovese MC, Klareskog L, Hsia EC, Hall ST, Miranda PC, Pazdur J, Bae SC, Palmer W, Zrubek J, Wiekowski M, Visvanathan S, Wu Z, Rahman MU; GO-FORWARD Study.</i> Golimumab, a human antibody to tumour necrosis factor (alpha) given by monthly subcutaneous injections, in active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: the GO-FORWARD Study. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):789-96.	Beválogatva - RCT
5	<i>Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU.</i> Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):964-75. PubMed PMID: 18383539.	Beválogatva - RCT
6	<i>Zhou H, Jang H, Fleischmann RM, Bouman-Thio E, Xu Z, Marini JC, Pendley C, Jiao Q, Shankar G, Marciniak SJ, Cohen SB, Rahman MU, Baker D, Mascelli MA, Davis HM, Everitt DE.</i> Pharmacokinetics and safety of golimumab, a fully human anti-TNF-alpha monoclonal antibody, in subjects with rheumatoid arthritis. J Clin Pharmacol. 2007 Mar;47(3):383-96.	Nincs placebó kontroll

TNF-alfa gátlók RCT-inek kiválogatása:

Adalimumab, etanercept és infliximab RCT-k beválogatása és a kizárása –
2005.02.01-2007.04.02.

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
1	<i>Abe, T., Takeuchi, T., Miyasaka, N. és mtsai.</i> A multicenter, double-blind, randomized, placebo controlled trial of infliximab combined with low dose methotrexat in Japanese patients with rheumatoid arthritis. J. Rheumatol., 2006., 33, 37-44.	Kizárva – rövid követési idő
2	<i>Bathon, J. M., Martin, R. W., Fleischmann, R. M. és mtsai.</i> A comparison of etanercept and methotrexat in patients with early <i>rheumatoid</i> arthritis. N. Engl J. Med., 2000., 343, 1586-1593.	kizárva – nem feltétel a korábbi DMARD kudarca
3	<i>Baumgartner, S. W., Paulus, H. E., Burch F. és mtsai.</i> A study to determine the safety of etanercept (Enbrel) in patients with rheumatoid arthritis who have concomitant comorbid conditions. Arthritis Rheum., 2004., 50, S660-661.	kizárva – csak előadás absztrakt
4	<i>Breedveld, F. C., Weisman, M. H., Kavanaugh, A. F. és mtsai.</i> The PREMIER study: A multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexat versus methotrexat alone or adalimumab alone in patients with early, aggressive rheumatoid arthritis who had not had previous methotrexat treatment. Arthritis Rheum., 2006., 54, 26-37.	kizárva – nem feltétel a korábbi DMARD kudarca
5	<i>Combe, B., Codreanu, C., Fiocco, U. és mtsai.</i> Etanercept and sulfasalazine, alone and combined, in patients with active rheumatoid arthritis despite receiving sulfasalazine: a double-blind comparison. Ann Rheum Dis., 2006., 65, 1357-1362.	Kizárva – összehasonlítás aktív kezeléssel
6	<i>den, B. A., van de, P. L., Rau, R. és mtsai.</i> A single dose, placebo controlled study of the fully human anti-tumor necrosis factor-alpha antibody adalimumab (D2E7) in patients with rheumatoid arthritis J. Rheumatol., 2002., 29, 2288-2298.	kizárva – rövid, fázis I. vizsgálat, egy dózt vizsgál
7	<i>Durez, P., Nzeusseu, T. A., Lauwerys, B. R. és mtsai.</i> A randomised comparative study of the short term clinical and biological effects of intravenous pulse methylprednisolone and infliximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexat treatment. Ann Rheum Dis., 2004., 63, 1069-1074.	Kizárva – rövid követési idő

8	<i>Elliott, M. J., Maini, R. N., Feldmann, M. és mtsai.</i> Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (cA2) versus placebo in rheumatoid arthritis. <i>Lancet.</i> , 1994., 344, 1105-1110.	kizárva – csak egy dózist vizsgál
9	<i>Furst, D. E., Schiff, M. H., Fleischmann, R. M. és mtsai.</i> Adalimumab, a fully human anti tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, and concomitant standard antirheumatic therapy for the treatment of rheumatoid arthritis: results of STAR (Safety Trial of Adalimumab in Rheumatoid Arthritis). J. Rheumatol., 2003., 30, 2563-2571.	beválogatva
10	<i>Goekoop-Ruiterman, Y. P., de Vries-Bouwstra, J. K., Allaart, C. F. és mtsai.</i> Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): a randomized, controlled trial <i>Arthritis Rheum.</i> , 2005., 52, 3381-3390.	kizárva – nincs megfelelő kontroll, minden ágon szerepel infliximab
11	<i>Johnsen, A. K., Schiff, M. H., Mease, P. J. és mtsai.</i> Comparison of 2 doses of etanercept (50 vs 100 mg) in active rheumatoid arthritis: a randomized double blind study. <i>J. Rheumatol.</i> , 2006., 33, 659-664.	kizárva – nincs megfelelő kontroll
12	<i>Kavanaugh, A., St Clair, E. W., McCune, W. J. és mtsai.</i> Chimeric anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexat therapy <i>J. Rheumatol.</i> , 2000., 27, 841-850.	kizárva – csak egy dózist vizsgál
13	<i>Keystone, E. C., Kavanaugh, A. F., Sharp, J. T. és mtsai.</i> Radiographic, clinical, and functional outcomes of treatment with adalimumab (a human anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody) in patients with active rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexat therapy: a randomized, placebo-controlled, 52-week trial. Arthritis Rheum., 2004., 50, 1400-1411.	beválogatva
14	<i>Keystone, E. C., Schiff, M. H., Kremer, J. M. és mtsai.</i> Once-weekly administration of 50 mg etanercept in patients with active rheumatoid arthritis: results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial <i>Arthritis Rheum.</i> , 2004., 50, 353-363.	kizárva – rövid követési idő
15	<i>Klareskog, L., van der, H. D., de Jager, J. P. és mtsai.</i> Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexat compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomised controlled trial <i>Lancet.</i> , 2004., 363, 675-681.	kizárva – kizárási kritérium volt, ha az MTX nem volt hatásos vagy intolerancia jelentkezett

16	<i>Lan, J. L., Chou, S. J., Chen, D. Y. és mtsai.</i> A comparative study of etanercept plus methotrexat and methotrexat alone in Taiwanese patients with active rheumatoid arthritis: a 12-week, double-blind, randomized, placebo-controlled study. J. Formos. Med. Assoc., 2004., 103, 618-623.	Kizárva – rövid követési idő
17	<i>Maini, R., St Clair, E. W., Breedveld, F. és mtsai.</i> Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexat: a randomised phase III trial. ATTRACT Study Group. Lancet., 1999., 354, 1932-1939.	beválogatva
18	<i>Maini, R. N., Breedveld, F. C., Kalden, J. R. és mtsai.</i> Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexat in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 1998., 41, 1552-1563.	beválogatva
19	<i>Moreland, L. W., Margolies, G., Heck, L. W., Jr. és mtsai.</i> Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis J. Rheumatol., 1996., 23, 1849-1855.	kizárva – fázis I. vizsgálat, rövid követési idő, csak off-label dózisok
20	<i>Moreland, L. W., Baumgartner, S. W., Schiff, M. H. és mtsai.</i> Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein N. Engl J. Med., 1997., 337, 141-147.	kizárva – rövid követési idő
21	<i>Moreland, L. W., Schiff, M. H., Baumgartner, S. W. és mtsai.</i> Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. Ann Intern. Med., 1999., 130, 478-486.	beválogatva
22	<i>Quinn, M. A., Conaghan, P. G., O'Connor, P. J. és mtsai.</i> Very early treatment with infliximab in addition to methotrexat in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial Arthritis Rheum., 2005., 52, 27-35.	kizárva – nem feltétel a korábbi DMARD kudarc
23	<i>Rau, R., Simianer, S., van Riel, P. L. és mtsai.</i> Rapid alleviation of signs and symptoms of rheumatoid arthritis with intravenous or subcutaneous administration of adalimumab in combination with methotrexat Scand. J. Rheumatol., 2004., 33, 145-153.	kizárva – fázis I. vizsgálat, csak egyszeri dózis

24	<i>St Clair, E. W., van der Heijde, D. M., Smolen, J. S. és mtsai.</i> Combination of infliximab and methotrexat therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. Arthritis Rheum., 2004., 50, 3432-3443.	kizárva – nem feltétel a korábbi DMARD kudarc
25	<i>Taylor, P. C., Steuer, A., Gruber, J. és mtsai.</i> Comparison of ultrasonographic assessment of synovitis and joint vascularity with radiographic evaluation in a randomized, placebo-controlled study of infliximab therapy in early rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum., 2004., 50, 1107-1116.	kizárva – nem a keresési stratégiának megfelelő adagolás (5 mg)
26	<i>van de Putte, L. B., Atkins, C., Malaise, M. és mtsai.</i> Efficacy and safety of adalimumab as monotherapy in patients with rheumatoid arthritis for whom previous disease modifying antirheumatic drug treatment has failed. Ann Rheum Dis., 2004., 63, 508-516.	beválogatva
27	<i>van de Putte, L. B., Rau, R., Breedveld, F. C. és mtsai.</i> Efficacy and safety of the fully human anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody adalimumab (D2E7) in DMARD refractory patients with rheumatoid arthritis: a 12 week, phase II study. Ann Rheum Dis., 2003., 62, 1168-1177.	Kizárva – rövid követési idő
28	<i>van Riel, P. L., Taggart, A. J., Sany, J. és mtsai.</i> Efficacy and safety of combination etanercept and methotrexat versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis with an inadequate response to methotrexat: the ADORE study. Ann Rheum Dis., 2006., 65, 1478-1483.	kizárva – nyílt követésű
29	<i>Wajdula, J.</i> A double-blind, placebo controlled study of the efficacy and safety of four different doses of etanercept in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis., 2000., 59(Suppl), 163.	kizárva – csak előadás absztrakt
30	<i>Weinblatt, M. E., Keystone, E. C., Furst, D. E. és mtsai.</i> Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexat: the ARMADA trial. Arthritis Rheum., 2003., 48, 35-45.	beválogatva
31	<i>Weinblatt, M. E., Kremer, J. M., Bankhurst, A. D. és mtsai.</i> A trial of etanercept, a recombinant tumor necrosis factor receptor:Fc fusion protein, in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexat. N. Engl J. Med., 1999., 340, 253-259.	beválogatva

32	<i>Weisman, M. H., Moreland, L. W., Furst, D. E. és mtsai.</i> Efficacy, pharmacokinetic, and safety assessment of adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor-alpha monoclonal antibody, in adults with rheumatoid arthritis receiving concomitant methotrexat: a pilot study. Clin. Ther., 2003., 25, 1700-1721.	kizárva – fázis I., csak egyszeri dózis
33	Westhovens, R., Yocum, D., Han, J. és mtsai. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. Arthritis Rheum., 2006., 54, 1075-1086.	beválogatva

2007.04.02 – 2009.08.16 közötti találatok:

INFLIXIMAB

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
1.	<i>van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Ewals JA, Han KH, Hazes JM, Kerstens PJ, Peeters AJ, van Zeben D, Breedveld FC, Huizinga TW, Dijkmans BA, Allaart CF.</i> Patient-reported outcomes in a randomized trial comparing four different treatment strategies in recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009 Jan 15;61(1):4-12.	2 éves követés, nem RCT
2	<i>Lazzerini PE, Acampa M, Hammoud M, Maffei S, Capecchi PL, Selvi E, Bisogno S, Guideri F, Galeazzi M, Pasini FL.</i> Arrhythmic risk during acute infusion of infliximab: a prospective, single-blind, placebo-controlled, crossover study in patients with chronic arthritis. J Rheumatol. 2008 Oct;35(10):1958-65.	Nem RA
3	<i>Ingegnoli F, Fantini F, Favalli EG, Soldi A, Griffini S, Galbiati V, Meroni PL, Cugno M.</i> Inflammatory and prothrombotic biomarkers in patients with rheumatoid arthritis: effects of tumor necrosis factor-alpha blockade. J Autoimmun. 2008 Sep;31(2):175-9.	Nem megfelelő (klinikai) végpontok (inflammation and coagulation biomarkers)

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
4	<i>Nagashima T, Okubo-Fornbacher H, Aoki Y, Kamata Y, Kimura H, Kamimura T, Nara H, Iwamoto M, Yoshio T, Okazaki H, Minota S.</i> Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2008 May;35(5):936-8. No abstract available.	Nem klinikai végpont + nem rct
5	<i>de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, Verpoort KN, Schreuder GM, Ewals JA, Terwiel JP, Roday HK, Kerstens PJ, Toes RE, de Vries RR, Breedveld FC, Dijkmans BA, Huizinga TW, Allaart CF.</i> Progression of joint damage in early rheumatoid arthritis: association with HLA-DRB1, rheumatoid factor, and anti-citrullinated protein antibodies in relation to different treatment strategies. Arthritis Rheum. 2008 May;58(5):1293-8.	BeSt study eredményeit használja
6	<i>Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU.</i> Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):964-75.	Nem infliximab
7	<i>Han C, Smolen J, Kavanaugh A, St Clair EW, Baker D, Bala M.</i> Comparison of employability outcomes among patients with early or long-standing rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2008 Apr 15;59(4):510-4.	Másodlagos vépont
8	<i>Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F.</i> Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):939-46.	Egészség- gazdaságtani elemzés
9	<i>Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y.</i> Histological analysis of synovium in cases of effect attenuation associated with infliximab therapy in rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol. 2008 Jun;27(6):777-81.	Nem RCT – más adatok felhasználása

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
10	<p><i>Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, Roday HK, Han KH, Westedt ML, Gerards AH, van Groenendael JH, Lems WF, van Krugten MV, Breedveld FC, Dijkmans BA.</i></p> <p>Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study): A randomized, controlled trial.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 Feb;58(2 Suppl):S126-35.</p>	RCT, de korai RA indikáció
11	<p><i>Saleem B, Mackie S, Quinn M, Nizam S, Hensor E, Jarrett S, Conaghan PG, Emery P.</i></p> <p>Does the use of tumour necrosis factor antagonist therapy in poor prognosis, undifferentiated arthritis prevent progression to rheumatoid arthritis?</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Aug;67(8):1178-80.</p>	RCT, de Undifferentiated Arthritis (UA) indikáció
12	<p><i>Kanbe K, Inoue K, Inoue Y, Suzuki Y.</i></p> <p>Histological changes in bone marrow after treatment of infliximab for rheumatoid arthritis.</p> <p>Clin Rheumatol. 2008 Apr;27(4):497-501.</p>	Nem klinikai hatást vizsgál
13	<p><i>Schiff M, Keiserman M, Coddling C, Songcharoen S, Berman A, Nayiager S, Saldate C, Li T, Aranda R, Becker JC, Lin C, Cornet PL, Dougados M.</i></p> <p>Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Aug;67(8):1096-103. Epub 2007 Nov 29.</p>	beválogatva – abatacept és infliximab
14	<p><i>Durez P, Malghem J, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Lauwerys BR, Westhovens R, Luyten FP, Corluy L, Houssiau FA, Verschueren P.</i></p> <p>Treatment of early rheumatoid arthritis: a randomized magnetic resonance imaging study comparing the effects of methotrexate alone, methotrexate in combination with infliximab, and methotrexate in combination with intravenous pulse methylprednisolone.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Dec;56(12):3919-27.</p>	RCT – de: korai RA

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
15	<i>Guis S, Balandraud N, Bouvenot J, Auger I, Toussiro E, Wendling D, Mattei JP, Nogueira L, Mugnier B, Legeron P, Landt O, Serre G, Roudier J, Roudier C.</i> Influence of -308 A/G polymorphism in the tumor necrosis factor alpha gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2007 Dec 15;57(8):1426-30.	Nem infliximab
16	<i>Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA.</i> Treatment of recent-onset rheumatoid arthritis: lessons from the BeSt study. J Rheumatol Suppl. 2007 Nov;80:25-33.	BeSt study utóközlése
17	<i>Boers M.</i> Why publish a secondary analysis of only one treatment group in the Behandelstrategieën voor Reumatoide Artritis trial? Comment on the article by van der Bijl et al. Arthritis Rheum. 2007 Nov;56(11):3876; author reply 2876-7. No abstract available.	Módszertani cikk
18	<i>Han C, Rahman MU, Doyle MK, Bathon JM, Smolen J, Kavanaugh A, Westhovens R, St Clair EW, Baker D, Bala M.</i> Association of anemia and physical disability among patients with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 2007 Nov;34(11):2177-82. Epub 2007 Oct 15.	Nem RCT
19	<i>[No authors listed]</i> Rituximab: new indication. In rheumatoid arthritis: for a few patients, with close monitoring. Prescrire Int. 2007 Oct;16(91):186-8.	Nem infliximab
20	<i>Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS.</i> Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 2007 Oct;56(10):3226-35.	Nem RCT, korábbi eredmények felhasználása

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
21	<p><i>Ruperto N, Lovell DJ, Cuttica R, Wilkinson N, Woo P, Espada G, Wouters C, Silverman ED, Balogh Z, Henrickson M, Apaz MT, Baidam E, Fasth A, Gerloni V, Lahdenne P, Prieur AM, Ravelli A, Saurenmann RK, Gamir ML, Wulffraat N, Marodi L, Petty RE, Joos R, Zulian F, McCurdy D, Myones BL, Nagy K, Reuman P, Szer I, Travers S, Beutler A, Keenan G, Clark J, Visvanathan S, Fasanmade A, Raychaudhuri A, Mendelsohn A, Martini A, Giannini EH; Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group</i></p> <p>A randomized, placebo-controlled trial of infliximab plus methotrexate for the treatment of polyarticular-course juvenile rheumatoid arthritis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Sep;56(9):3096-106.</p>	Juvenile RA indikáció
22	<p><i>Güler-Yüksel M, Bijsterbosch J, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Hulsmans HM, de Beus WM, Han KH, Breedveld FC, Dijkmans BA, Allaart CF, Lems WF.</i></p> <p>Changes in bone mineral density in patients with recent onset, active rheumatoid arthritis.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Jun;67(6):823-8.</p>	Nem megfelelő végpont
23	<p><i>van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, van Krugten MV, Allaart CF, Breedveld FC, Dijkmans BA.</i></p> <p>Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Jul;56(7):2129-34.</p>	Best utóközlés
24	<p><i>Túnez I, Feijóo M, Huerta G, Montilla P, Muñoz E, Ruíz A, Collantes E.</i></p> <p>The effect of infliximab on oxidative stress in chronic inflammatory joint disease.</p> <p>Curr Med Res Opin. 2007 Jun;23(6):1259-67.</p>	Nem RA indikáció
25	<p><i>Visvanathan S, Marini JC, Smolen JS, Clair EW, Pritchard C, Shergy W, Pendley C, Baker D, Bala M, Gathany T, Han J, Wagner C.</i></p> <p>Changes in biomarkers of inflammation and bone turnover and associations with clinical efficacy following infliximab plus methotrexate therapy in patients with early rheumatoid arthritis.</p> <p>J Rheumatol. 2007 Jul;34(7):1465-74.</p>	Biomarkers – nem klinikai végpont

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
26	<i>Nixon R, Bansback N, Brennan A.</i> The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a metaanalysis and adjusted indirect comparisons. <i>Rheumatology (Oxford).</i> 2007 Jul;46(7):1140-7.	Metaanalízis
27	<i>Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL.</i> Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. <i>J Rheumatol.</i> 2007 May;34(5):952-7.	Mást vizsgál
28	<i>Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, Weisman M, Wallace DJ, Crues J, Khanna D, Eckel G, Yeilding N, Callegari P, Visvanathan S, Rojas J, Hegedus R, George L, Mamun K, Gilmer K, Troum O.</i> Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007 Jul;66(7):893-9.	Kizárva – open label (és etanercept után)
29	<i>Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Kerstens PJ, Grillet BA, de Jager MH, Han KH, Speyer I, van der Lubbe PA, Seys PE, Breedveld FC, Dijkmans BA.</i> Patient preferences for treatment: report from a randomised comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis (BeSt trial). <i>Ann Rheum Dis.</i> 2007 Sep;66(9):1227-32.	BeSt study utóközlése
30	<i>Masiero S, Boniolo A, Wassermann L, Machiedo H, Volante D, Punzi L.</i> Effects of an educational-behavioral joint protection program on people with moderate to severe rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. <i>Clin Rheumatol.</i> 2007 Dec;26(12):2043-50.	RCT, de nem az infliximab hatásosságát vizsgálja
31	<i>Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, Reece R, Quinn M, Emery P.</i> Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept. <i>Arthritis Rheum.</i> 2007 Apr 15;57(3):448-53. Erratum in: <i>Arthritis Rheum.</i> 2007 Jun 15;57(5):886.	Nem RCT, nincs kontroll csoport

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
32	<i>Rahman MU, Strusberg I, Geusens P, Berman A, Yocum D, Baker D, Wagner C, Han J, Westhovens R.</i> Double-blinded infliximab dose escalation in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1233-8.	START vizsgálat másodlagos végpontjai
32	<i>van der Kooij SM, de Vries-Bouwstra JK, Goekoop-Ruiterman YP, van Zeven D, Kerstens PJ, Gerards AH, van Groenendaal JH, Hazes JM, Breedveld FC, Allaart CF, Dijkmans BA.</i> Limited efficacy of conventional DMARDs after initial methotrexate failure in patients with recent onset rheumatoid arthritis treated according to the disease activity score. Ann Rheum Dis. 2007 Oct;66(10):1356-62.	Nem infliximabot vizsgálat
33	<i>Amano K.</i> [Biological agents]. Nippon Rinsho. 2009 Mar;67(3):593-8.	Kizárva - review
34	<i>van den Hout WB, Goekoop-Ruiterman YP, Allaart CF, de Vries-Bouwstra JK, Hazes JM, Kerstens PJ, van Zeven D, Hulsmans HM, de Jonge-Bok JM, de Sonnaville PB, Dijkmans BA, Breedveld FC.</i> Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2009 Mar 15;61(3):291-9.	Kizárva – gazdasági elemzés
35	<i>van der Kooij SM, le Cessie S, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, van Zeven D, Kerstens PJ, Hazes JM, van Schaardenburg D, Breedveld FC, Dijkmans BA, Allaart CF.</i> Clinical and radiological efficacy of initial vs delayed treatment with infliximab plus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1153-8.	Kizárva - arly RA indikáció (és BeST study utóközlés)
36	<i>van der Kooij SM, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Güler-Yüksel M, Zwinderman AH, Kerstens PJ, van der Lubbe PA, de Beus WM, Grillet BA, Roday HK, Huizinga TW, Breedveld FC, Dijkmans BA, Allaart CF.</i> Drug-free remission, functioning and radiographic damage after 4 years of response-driven treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):914-21	Kizárva – BesT study kiterjesztése

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
37	<p><i>Smolen JS, Han C, van der Heijde DM, Emery P, Bathon JM, Keystone E, Maini RN, Kalden JR, Aletaha D, Baker D, Han J, Bala M, St Clair EW; Active-Controlled Study of Patients Receiving Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis of Early Onset (ASPIRE) Study Group.</i></p> <p>Radiographic changes in rheumatoid arthritis patients attaining different disease activity states with methotrexate monotherapy and infliximab plus methotrexate: the impacts of remission and tumour necrosis factor blockade. <i>Ann Rheum Dis.</i> 2009 Jun;68(6):823-7.</p>	Kizárva - ASPIRE (2004) study utánközlése

ETANERCEPT:

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
1.	<p><i>Kremer JM.</i></p> <p>COMET's path, and the new biologicals in rheumatoid arthritis. <i>Lancet.</i> 2008 Aug 2;372(9636):347-8. No abstract available.</p>	Válasz a COMET-re – kizárva
2	<p><i>Emery P, Breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, Singh A, Pedersen RD, Koenig AS, Freundlich B.</i></p> <p>Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial.</p> <p><i>Lancet.</i> 2008 Aug 2;372(9636):375-82.</p>	beválogatva
3	<p><i>Sennels H, Sørensen S, Ostergaard M, Knudsen L, Hansen M, Skjød H, Peters N, Colic A, Grau K, Jacobsen S.</i></p> <p>Circulating levels of osteopontin, osteoprotegerin, total soluble receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand, and high-sensitivity C-reactive protein in patients with active rheumatoid arthritis randomized to etanercept alone or in combination with methotrexate.</p> <p><i>Scand J Rheumatol.</i> 2008 Jul-Aug;37(4):241-7.</p>	Nem klinikai hatást vizsgál
4	<p><i>Weinblatt ME, Schiff MH, Ruderman EM, Bingham CO 3rd, Li J, Louie J, Furst DE.</i></p> <p>Efficacy and safety of etanercept 50 mg twice a week in patients with rheumatoid arthritis who had a suboptimal response to etanercept 50 mg once a week: results of a multicenter, randomized, double-blind, active drug-controlled study.</p> <p><i>Arthritis Rheum.</i> 2008 Jul;58(7):1921-30.</p>	RCT – de etanercept más adagolása után

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
5	<p><i>Kavanaugh A, Klareskog L, van der Heijde D, Li J, Freundlich B, Hooper M.</i></p> <p>Improvements in clinical response between 12 and 24 weeks in patients with rheumatoid arthritis on etanercept therapy with or without methotrexate.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Oct;67(10):1444-7.</p>	TEMPO study utóközlése
6	<p><i>Nagashima T, Okubo-Fornbacher H, Aoki Y, Kamata Y, Kimura H, Kamimura T, Nara H, Iwamoto M, Yoshio T, Okazaki H, Minota S.</i></p> <p>Increase in plasma levels of adiponectin after administration of anti-tumor necrosis factor agents in patients with rheumatoid arthritis.</p> <p>J Rheumatol. 2008 May;35(5):936-8. No abstract available.</p>	Nem klinikai hatást vizsgál
7	<p><i>Lovell DJ, Reiff A, Ilowite NT, Wallace CA, Chon Y, Lin SL, Baumgartner SW, Giannini EH; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group.</i></p> <p>Safety and efficacy of up to eight years of continuous etanercept therapy in patients with juvenile rheumatoid arthritis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 May;58(5):1496-504.</p>	Juvenile RA indikáció
8	<p><i>van der Heijde D, Landewé R, Einstein S, Ory P, Vosse D, Ni L, Lin SL, Tsuji W, Davis JC Jr.</i></p> <p>Radiographic progression of ankylosing spondylitis after up to two years of treatment with etanercept.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 May;58(5):1324-31.</p>	Nem RA indikáció
9	<p><i>Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F.</i></p> <p>Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):939-46.</p>	Egészség- gazdaságtani elemzés
10	<p><i>Boesen M, Boesen L, Jensen KE, Cimmino MA, Torp-Pedersen S, Terslev L, Koenig M, Danneskiold-Samsøe B, Røgind H, Bliddal H.</i></p> <p>Clinical outcome and imaging changes after intraarticular (IA) application of etanercept or methylprednisolone in rheumatoid arthritis: magnetic resonance imaging and ultrasound-Doppler show no effect of IA injections in the wrist after 4 weeks.</p> <p>J Rheumatol. 2008 Apr;35(4):584-91.</p>	Kizárva - Nem az alkalmazási előírásnak megfelelő alkalmazás

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
11	<p><i>van der Heijde D, Landewé R, van Vollenhoven R, Fatenejad S, Klareskog L.</i></p> <p>Level of radiographic damage and radiographic progression are determinants of physical function: a longitudinal analysis of the TEMPO trial.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Sep;67(9):1267-70.</p>	TEMPO study utóközlése
12	<p><i>Lisbona MP, Maymo J, Perich J, Almirall M, Pérez-García C, Carbonell J.</i></p> <p>Etanercept reduces synovitis as measured by magnetic resonance imaging in patients with active rheumatoid arthritis after only 6 weeks.</p> <p>J Rheumatol. 2008 Mar;35(3):394-7.</p>	Nem megfelelő végpontok – kizárva
13	<p><i>Moutsopoulos NM, Katsifis GE, Angelov N, Leakan RA, Sankar V, Pillemer S, Wahl SM.</i></p> <p>Lack of efficacy of etanercept in Sjögren syndrome correlates with failed suppression of tumour necrosis factor alpha and systemic immune activation.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2008 Oct;67(10):1437-43.</p>	Nem RA indikáció
14	<p><i>van der Heijde D, Klareskog L, Landewé R, Bruyn GA, Cantagrel A, Durez P, Herrero-Beaumont G, Molad Y, Codreanu C, Valentini G, Zahora R, Pedersen R, MacPeck D, Wajdula J, Fatenejad S.</i></p> <p>Disease remission and sustained halting of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Dec;56(12):3928-39.</p>	TEMPO study utóközlése
15	<p><i>Mavragani CP, Niewold TB, Moutsopoulos NM, Pillemer SR, Wahl SM, Crow MK.</i></p> <p>Augmented interferon-alpha pathway activation in patients with Sjögren's syndrome treated with etanercept.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Dec;56(12):3995-4004.</p>	Nem RA indikáció
16	<p><i>Guis S, Balandraud N, Bouvenot J, Auger I, Toussirot E, Wendling D, Mattei JP, Nogueira L, Mugnier B, Legeron P, Landt O, Serre G, Roudier J, Roudier C.</i></p> <p>Influence of -308 A/G polymorphism in the tumor necrosis factor alpha gene on etanercept treatment in rheumatoid arthritis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Dec 15;57(8):1426-30.</p>	Nem klinikai hatást vizsgál

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
17	<i>[No authors listed]</i> Rituximab: new indication. In rheumatoid arthritis: for a few patients, with close monitoring. Prescrire Int. 2007 Oct;16(91):186-8.	Nem Etanercept
18	<i>Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS.</i> Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients. Arthritis Rheum. 2007 Oct;56(10):3226-35.	Korábbi RCTk adatainak felhasználása
19	<i>van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Mola EM, Pedersen R, Freundlich B, Chang DJ; Etanercept Study 400 Investigators.</i> The safety and efficacy of adding etanercept to methotrexate or methotrexate to etanercept in moderately active rheumatoid arthritis patients previously treated with monotherapy. Ann Rheum Dis. 2008 Feb;67(2):182-8.	Kizárva – open-label study
20	<i>van Riel PL, Freundlich B, MacPeck D, Pedersen R, Foehl JR, Singh A; ADORE Study Investigators.</i> Patient-reported health outcomes in a trial of etanercept monotherapy versus combination therapy with etanercept and methotrexate for rheumatoid arthritis: the ADORE trial. Ann Rheum Dis. 2008 Aug;67(8):1104-10.	ADORA study – utóközlés, másodlagos végpontok
21	<i>Dias EM, Lukas C, Landewé R, Fatenejad S, van der Heijde D.</i> Reliability and sensitivity to change of the Simple Erosion Narrowing Score compared with the Sharp-van der Heijde method for scoring radiographs in rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 2008 Mar;67(3):375-9.	TEMPO study utóközlése
22	<i>Nixon R, Bansback N, Brennan A.</i> The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1140-7.	Metaanalízis

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
23	<p><i>Weisman MH, Paulus HE, Burch FX, Kivitz AJ, Fierer J, Dunn M, Kerr DR, Tsuji W, Baumgartner SW.</i></p> <p>A placebo-controlled, randomized, double-blinded study evaluating the safety of etanercept in patients with rheumatoid arthritis and concomitant comorbid diseases.</p> <p>Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1122-5.</p>	Kizárva – a beválogatott betegeknek is fennáll
24	<p><i>Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J, Weisman M, Wallace DJ, Crues J, Khanna D, Eckel G, Yeilding N, Callegari P, Visvanathan S, Rojas J, Hegedus R, George L, Mamun K, Gilmer K, Troum O.</i></p> <p>Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2007 Jul;66(7):893-9. Epub 2007 Apr 5.</p>	Kizárva – open-label study
25	<p><i>Buch MH, Bingham SJ, Bejarano V, Bryer D, White J, Reece R, Quinn M, Emery P.</i></p> <p>Therapy of patients with rheumatoid arthritis: outcome of infliximab failures switched to etanercept.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Apr 15;57(3):448-53. Erratum in: Arthritis Rheum. 2007 Jun 15;57(5):886.</p>	Nem RCT – nincs kontroll-csoport
26	<p><i>Holman AJ, Ng E.</i></p> <p>Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis.</p> <p>Auton Neurosci. 2008 Dec 5;143(1-2):58-67. Epub 2008 Jul 16.</p>	Nem RA
27	<p><i>van der Heijde D, Burmester G, Melo-Gomes J, Codreanu C, Martin Mola E, Pedersen R, Robertson D, Chang D, Koenig A, Freundlich B; Etanercept Study Investigators.</i></p> <p>Inhibition of radiographic progression with combination etanercept and methotrexate in patients with moderately active rheumatoid arthritis previously treated with monotherapy.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1113-8.</p>	Kizárva - Open-label study
28	<p><i>Combe B, Codreanu C, Fiocco U, Gaubitz M, Geusens PP, Kvien TK, Pavelka K, Sambrook PN, Smolen JS, Khandker R, Singh A, Wajdula J, Fatenejad S; Etanercept European Investigators Network.</i></p> <p>Efficacy, safety and patient-reported outcomes of combination etanercept and sulfasalazine versus etanercept alone in patients with rheumatoid arthritis: a double-blind randomised 2-year study.</p> <p>Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1146-52.</p>	Kizárva - Nincs placebo-kontroll

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
29	<i>Bongartz T, Warren FC, Mines D, Matteson EL, Abrams KR, Sutton AJ.</i> Etanercept therapy in rheumatoid arthritis and the risk of malignancies: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1177-83.	Kizárva - metaanalízis
30	<i>Keystone E, Freundlich B, Schiff M, Li J, Hooper M.</i> Patients with moderate rheumatoid arthritis (RA) achieve better disease activity states with etanercept treatment than patients with severe RA. J Rheumatol. 2009 Mar;36(3):522-31	Kizárva - TEMPO study utánközlés
31	<i>Amano K.</i> [Biological agents]. Nippon Rinsho. 2009 Mar;67(3):593-8.	Kizárva - review
32	<i>Lamprecht P, Nitschmann S.</i> [Therapy of rheumatoid arthritis with etanercept]. Internist (Berl). 2009 May;50(5):633-4. German. PubMed PMID: 19350212.	Kizárva – nincs elérhető absztrakt

ADALIMUMAB:

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
1.	<i>Sfriso P, Ravaioli F.</i> Adalimumab in juvenile rheumatoid arthritis. N Engl J Med. 2008 Dec 4;359(23):2495; author reply 2496-7.	JRA indikáció
2	Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, Gough A, Green M, McGonagle D, Adebajo A, Jarrett S, Doherty S, Hordon L, Melsom R, Unnebrink K, Kupper H, Emery P; Yorkshire Early Arthritis Register Consortium.	RCT másodközlés

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
3	<p><i>Lovell DJ, Ruperto N, Goodman S, Reiff A, Jung L, Jarosova K, Nemcova D, Mouy R, Sandborg C, Bohnsack J, Elewaut D, Foeldvari I, Gerloni V, Rovensky J, Minden K, Vehe RK, Weiner LW, Horneff G, Huppertz HI, Olson NY, Medich JR, Carcereri-De-Prati R, McIlraith MJ, Giannini EH, Martini A; Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group; Pediatric Rheumatology International Trials Organisation.</i></p> <p>Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis.</p> <p>N Engl J Med. 2008 Aug 21;359(8):810-20.</p>	JRA indikáció
4	<p><i>Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F.</i></p> <p>Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis.</p> <p>Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):939-46.</p>	Nem RCT – egészség- gazdaságtani elemzés
5	<p><i>Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, Cifaldi MA, Kupper H, von der Schulenburg JM.</i></p> <p>Personal and economic burden of late-stage rheumatoid arthritis among patients treated with adalimumab: an evaluation from a patient's perspective.</p> <p>Rheumatology (Oxford). 2008 Feb;47(2):188-93.</p>	Open-label study
6	<p><i>Kimel M, Cifaldi M, Chen N, Revicki D.</i></p> <p>Adalimumab plus methotrexate improved SF-36 scores and reduced the effect of rheumatoid arthritis (RA) on work activity for patients with early RA.</p> <p>J Rheumatol. 2008 Feb;35(2):206-15. Epub 2007 Dec 15.</p>	Másodlagos végpontok, PREMIER study eredményei
7	<p><i>[No authors listed]</i></p> <p>Rituximab: new indication. In rheumatoid arthritis: for a few patients, with close monitoring.</p> <p>Prescrire Int. 2007 Oct;16(91):186-8.</p>	Nem adalimumab
8	<p><i>Aletaha D, Funovits J, Keystone EC, Smolen JS.</i></p> <p>Disease activity early in the course of treatment predicts response to therapy after one year in rheumatoid arthritis patients.</p> <p>Arthritis Rheum. 2007 Oct;56(10):3226-35.</p>	Korábbi eredmények felhasználása

Sorszám	Találat megnevezése	Beválogatás/ kizárás oka
9	<i>Daza L, Martin-Jimenez R, De la Torre PX, Hernández E, Murillo B.</i> Improvement of ACTH response to insulin tolerance test in female patients with rheumatoid arthritis due to tumor necrosis factor inhibition. Eur J Endocrinol. 2007 Jul;157(1):47-51.	Alacsony betegszám
10	<i>Nixon R, Bansback N, Brennan A.</i> The efficacy of inhibiting tumour necrosis factor alpha and interleukin 1 in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis and adjusted indirect comparisons. Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1140-7. Epub 2007 May 3.	Metaanalízis
11	<i>Holman AJ, Ng E.</i> Heart rate variability predicts anti-tumor necrosis factor therapy response for inflammatory arthritis. Auton Neurosci. 2008 Dec 5;143(1-2):58-67. Epub 2008 Jul 16.	Nem RA
12	Miyasaka N; CHANGE Study Investigators. Clinical investigation in highly disease-affected rheumatoid arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. Mod Rheumatol. 2008;18(3):252-62. Epub 2008 Mar 12.	Beválogatva
13	<i>Aletaha D, Funovits J, Breedveld FC, Sharp J, Segurado O, Smolen JS.</i> Rheumatoid arthritis joint progression in sustained remission is determined by disease activity levels preceding the period of radiographic assessment. Arthritis Rheum. 2009 May;60(5):1242-9.	Kizárva - PREMIER study utóközlés
14	<i>Hoff M, Kvien TK, Kälvesten J, Elden A, Haugeberg G.</i> Adalimumab therapy reduces hand bone loss in early rheumatoid arthritis: explorative analyses from the PREMIER study. Ann Rheum Dis. 2009 Jul;68(7):1171-6.	Kizárva - PREMIER study utóközlés
15	<i>Maksymowych WP, Mallon C, Morrow S, Shojania K, Olszynski WP, Wong RL, Sampalis J, Conner-Spady B.</i> Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):948-53.	Kizárva – módszertani közlemén

Módszertani

10.11 A beválogatott komparátor vizsgálatok fő jellemzői

21. Táblázat A tocilizumab RA-vizsgálatok fő jellemzőinek összefoglalása

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Smolen és mtsai 2008 OPTION	N=623 -felnőtt betegek -közepesen súlyos v súlyos RA fennállás >6 hónap -elégtelen válasz MTX-re (aktív RA) -min.12 héttel a vizsgálat előtt MTX (10-25 mg/hét) -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 6 , ill. ≥ 8 -CRP > 10 mg/l vagy ESR ≥ 28 mm/óra - kizáró kritérium volt a korábbi sikertelen TNF-alfa gátló kezelés	n=205 tocilizumab 8 mg/kg + MTX n=214 tocilizumab 4 mg/kg + MTX n=204 placebo	24 hét, kiterjesztve 32 hétre	5	ACR20 ACR50, ACR70, DAS28 változás, DAS28 remisszió (<2,6), VAS, HAQ-DI, FACIT-F, SF36, EULAR javulási kritérium
Genovese és mtsai 2008 TOWARD	N=1220 - életkor ≥ 18 év -közepesen súlyos v súlyos RA fennállás ≥ 6 hónap -min.8 héttel a vizsgálat előtt DMARD -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 6 , ill. ≥ 8 -CRP > 10 mg/l vagy ESR ≥ 28 mm/óra - kizáró kritérium volt a korábbi sikertelen TNF-alfa gátló kezelés vagy a megelőző sejt-depléciós kezelés	n=415 placebo + DMARD n=805 tocilizumab 8 mg/kg + DMARD	24 hét	5	ACR20, ACR 50,70, DAS28 csökkenés, EULAR, FACIT-F, SF36, HAQ-DI

22. Táblázat A golimumab RA-vizsgálatok fő jellemzőinek összefoglalása

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Keystone 2009 GO- FORWARD	N=444 ITT -18 év fölötti betegek -közepesen súlyos v súlyos RA fennállás ≥ 3 hónap -elégtelen válasz MTX-re (aktív RA) -min. 4 héttel a vizsgálat előtt MTX (15-25 mg/hét) -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 4 -CRP > 15 mg/l vagy ESR ≥ 28 mm/óra - kizáró kritérium volt a korábbi sikertelen TNF-alfa gátló, rituximab, natalizumab vagy cytotonik kezelés	n=133 golimumab 100 mg + placebó n=89 golimumab 50 mg + MTX n=89 golimumab 100 mg + MTX n=133 placebó+ MTX	24 hét	5	ACR20 a 14. héten, HAQ-DI javulás, 24. hét ACR20 – 24. héten, ACR 50, ACR70, ACR 90, ACR n, DAS28 remisszió, EULAR-kritériumnak megfelelés, HAQ-DI a 14. és 24. héten

23. Táblázat Az infliximab vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Maini 1998	N=101 -7,5-15 mg/hét ≤ MTX mellett aktív RA -duzzadt és fájdalmas ízületek száma ≥ 6 -legalább kettő ezek közül: CRP > 15 mg/l, ESR > 28 mm/óra, reggeli ízületi merevség ≥ 45 min.	n=14 placebo i.v. + MTX 7,5 mg/hét n=14 infliximab i.v. 1 mg/kg + MTX 7,5 mg/hét n=15 infliximab i.v. 1 mg/kg n=15 infliximab i.v. 3 mg/kg + MTX 7,5 mg/hét n=14 infliximab i.v. 3 mg/kg n=14 infliximab i.v. 10 mg/kg + MTX 7,5 mg/hét n=15 infliximab i.v. 10 mg/kg	26 hét	5	Kezelési válasz fennállása hetekben, Paulus 20% index Paulus 50% index (azonos az ACR20,50 kritériummal) betegség remisszió Pinals szerint, nyomásérzékeny-, duzzadt ízületek HAQ
Maini 1999 Lipsky 2000 ATTRACT	N=428 -12,5 mg/hét ≤ MTX mellett aktív RA -duzzadt és fájdalmas ízületek száma ≥ 6 -kettő ezek közül: CRP > 20 mg/l, ESR > 28 mm/óra, reggeli ízületi merevség ≥ 45 min.	n=88 placebo + MTX (medián 15 mg/hét) n=86 infliximab i.v. 3 mg/kg minden 8. héten + MTX (medián 15 mg/hét) n=86 infliximab i.v. 3 mg/kg minden 4. héten + MTX (medián 15 mg/hét) n=87 infliximab i.v. 10 mg/kg + minden 8. héten + MTX (medián 15 mg/hét) n=81 infliximab i.v. 10 mg/kg + minden 4. héten + MTX (medián 15 mg/hét)	54 hét	5	ACR20 a 30. héten ACR50, ACR70

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Westhovens 2006 START	N=1084 - felnőtt beteg - MTX kezelés mellett aktív RA duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma ≥ 6	n=363 placebo + MTX n=360 infliximab 3 mg/kg+ MTX n=361 infliximab 10 mg/kg + MTX	54 hét	5	Súlyos fertőzés előfordulása a 22. hétig Mellékhatások, nyomásérzékeny-, duzzadt ízületek, ACR20, ACR50, ACR70, DAS28
Schiff et al 2008 ATTEST	N=431 - 18 éves vagy idősebb - betegségfennállás min. 1 év - MTX-re adott elégtelen válasz után aktív RA (MTX \geq 15mg/hét legalább 3 hónappal ezelőtt, 28 nappal korábban minden DMARDot leállítottak - duzzadt ízületek \geq 12, nyomásérzékeny \geq 10 - CRP \geq 1mg/dl,	N=156 abatacept+MTX N=165 infliximab+MTX N=110 placebo+MTX	5	12 hónap	DAS28 csökkenés 6 hónap után, EULAR, DAS28<2,6, ACR20,50,70, HAQ-DI, SF-36

24. Táblázat Az adalimumab vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Furst 2003 STAR	N=636 -18 év \geq életkor - aktív RA a standard antirheumatikus kezelés ellenére -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma \geq 6 illetve 9	n=318 placebo n=318 adalimumab s.c. 40 mg kéthetente	24 hét	5	biztonságosság ACR20, ACR50, ACR70
Keystone 2004	N=619 -18 év \geq életkor -12,5-25 mg/hét methotrexat mellett aktív RA - duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma \geq 6 illetve \geq 9 - CRP > 10 mg/l és vagy rheumatoid faktor pozitivitás vagy legalább egy ízületi erózió (radiographiai) kézen vagy lábon	n=200 MTX (12,5-25 mg/hét, át.: 17 mg/hét) n=212 adalimumab s.c. 20 mg hetente + MTX (12,5-25 mg/hét, át.: 16 mg/hét) n=207 adalimumab s.c. 40 mg minden második héten + placebo s.c. a másik eheteken + MTX (12,5-25 mg/hét, át.: 17 mg/hét)	52 hét	5	ACR20 a 24. héten ACR50, ACR70, HAQ, SF-36
van de Putte 2004	N=544 -18 év \geq életkor -legalább egy DMARD kezelés mellett aktív RA -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma \geq 10 illetve 12 -egy az következő közül CRP \geq 20 mg/l, ESR \geq 28 mm/óra -legalább egy DMARD terápia felfüggesztése a kórelőzményben	n=110 placebo n=112 adalimumab s.c. 20 mg hetente n=106 adalimumab s.c. 20 mg kéthetente n=103 adalimumab s.c. 40 mg hetente n=113 adalimumab s.c. 40 mg kéthetente	26 hét	5	ACR20 ACR50, ACR70, HAQ DI, DAS28, EULAR

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Weinblatt 2003 ARMAD A	N=271 -18 év \geq életkor -12,5-25 mg/hét methotrexat mellett aktív RA -duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma \geq 6 illetve 9 -legalább egy, de nem több mint 4, DMARD sikertelen terápia a MTX-on kívül	n=62 placebo n=69 adalimumab s.c. 20 mg kéthetente + MTX n=67 adalimumab s.c. 40 mg kéthetente + MTX n=73 adalimumab s.c. 80 mg kéthetente + MTX	24 hét	5	ACR20 ACR50, ACR70, HAQ DI, SF-36, FACIT, duzzadt, érzékeny ízületek száma

* 24 hét alatti követési idő miatt kimarad a további elemzésből.

25. Táblázat Az etanercept vizsgálatok fő jellemzői: beválogatás, vizsgálati ágak, végpontok, minőség

Szerző	Beválogatási feltételek	Kezelési ágak	Követési idő	Jadad pont	Végpontok
Weinblatt 1999	N=89 -18 év \geq életkor -15-25 mg/hét methotrexat mellett: a duzzadt és nyomásérzékeny ízületek száma \geq 6	n=30 placebo + meglévő MTX (12,5-25 mg/hét, átl. 18 mg/hét) n=59 etanercept s.c. 25 mg kétszer hetente + meglévő MTX (12,5-25 mg/hét, átl. 19 mg/hét)	24 hét	5	ACR 20 ACR50, ACR70,
Emery 2008 COMET	N=542 - 18 év \geq életkor - betegség fennállása \geq 3 hónap, de < 2 év - DAS28 \geq 3,2 - ESR \geq 28 mm/h vagy CRP \geq 20 mg/L - nem kapott korábban TNF-alfa gátló terápiát - 4 héttel a vizsgálat előtt leállították a DMARDot	n=268 placebo+MTX n=274 etanercept 50mg/hét+MTX	52 hét	5	DAS28, van der Heide-féle Sharp értékek, DAS44, ACR20,50,70

* 24 hét alatti követési idő miatt kimarad a további elemzésből.

10.12 A biológiai terápiák metaanalízisének eredményei

26. Táblázat: A tocilizumab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás* (95% KI)
Tocilizumab 8mg/kg +MTX, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	2 ^{48, 111}	1629	RR (M-H, véletlen)	2,36 [2,04, 2,73]
ACR50 válasz aránya	2 ^{48, 111}	1629	RR (M-H, véletlen)	4,19 [3,25, 5,41]
ACR70 válasz aránya	2 ^{48, 111}	1629	RR (M-H, véletlen)	8,08 [4,91, 13,29]
ACR20 válasz aránya	2 ^{48, 111}	1629	RD (M-H, véletlen)	0,35 [0,30, 0,40]
ACR50 válasz aránya	2 ^{48, 111}	1629	RD (M-H, véletlen)	0,30 [0,26, 0,34]
ACR70 válasz aránya	2 ^{48, 111}	1629	RD (M-H, véletlen)	0,19 [0,16, 0,21]
Tocilizumab 8 mg/kg biztonsági és tolerálhatósági végpontok, min. 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	2 ^{48, 111}	1629	RR (M-H, véletlen)	0,74 [0,46, 1,20]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	2 ^{48, 111}	1629	RR (M-H, állandó)	1,55 [0,95, 2,54]
Hatástalanság miatti visszavonás	2 ^{48, 111}	1629	RR (M-H, véletlen)	0,14 [0,01, 2,73]
Nem kívánt események gyakorisága	2 ^{48, 111}	1629	RR (M-H, véletlen)	1,11 [1,04, 1,18]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	2 ^{48, 111}	1629	RR (M-H, véletlen)	1,12 [0,73, 1,71]
Súlyos fertőzések gyakorisága	2 ^{48, 111}	1629	RR (M-H, véletlen)	1,55 [0,95, 2,54]

27. Táblázat: A tocilizumab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás* (95% KI)
Golimumab 50 mg +MTX, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	1 ⁶²	222	RR (M-H, véletlen)	2,14 [1,55, 2,96]
ACR50 válasz aránya	1 ⁶²	222	RR (M-H, véletlen)	2,74 [1,65, 4,55]
ACR70 válasz aránya	1 ⁶²	222	RR (M-H, véletlen)	3,84 [1,67, 8,82]
ACR20 válasz aránya	1 ⁶²	222	RD (M-H, véletlen)	0,32 [0,19, 0,44]
ACR50 válasz aránya	1 ⁶²	222	RD (M-H, véletlen)	0,24 [0,12, 0,35]
ACR70 válasz aránya	1 ⁶²	222	RD (M-H, véletlen)	0,15 [0,06, 0,24]
Golimumab 50 mg+MTX biztonsági és tolerálhatósági végpontok, 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	1 ⁶²	222	RR (M-H, véletlen)	0,52 [0,32, 0,84]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	1 ⁶²	222	RR (M-H, állandó)	0,60 [0,12, 3,01]

28. Táblázat: Az adalimumab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Adalimumab 40mg kéthetente +MTX, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	3 ^{45, 61, 135}	1172	RD (M-H, véletlen)	2,24 [1,42, 3,51]
ACR50 válasz aránya	3 ^{45, 61, 135}	1172	RD (M-H, véletlen)	3,74 [2,26, 6,19]
ACR70 válasz aránya	3 ^{45, 61, 135}	1172	RD (M-H, véletlen)	5,36 [3,33, 8,64]
ACR20 válasz aránya	3 ^{45, 61, 135}	1172	RD (M-H, véletlen)	0,34 [0,16, 0,52]
ACR50 válasz aránya	3 ^{45, 61, 135}	1172	RD (M-H, véletlen)	0,30 [0,16, 0,45]
ACR70 válasz aránya	3 ^{45, 61, 135}	1172	RD (M-H, véletlen)	0,16 [0,10, 0,22]
Adalimumab 40mg kéthetente biztonsági és tolerálhatósági végpontok, min. 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	2 ^{45, 61}	1043	RR (M-H, véletlen)	0,82 [0,62, 1,07]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	3 ^{45, 61, 135}	1172	RR (M-H, állandó)	1,47 [0,89, 2,43]
Hatástalanság miatti visszavonás	3	1043	RR (M-H, véletlen)	0,29 [0,15, 0,57]
Nem kívánt események gyakorisága	1 ⁴⁵	636	RR (M-H, véletlen)	1,05 [0,98, 1,12]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	1 ⁴⁵	631	RR (M-H, véletlen)	0,77 [0,42, 1,43]
Súlyos fertőzések gyakorisága	2 ^{45, 61}	1033	RR (M-H, véletlen)	2,42 [0,15, 39,91]

29. Táblázat: Az etanercept vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel

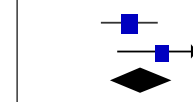
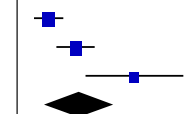
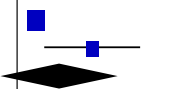
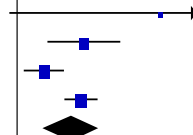
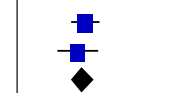

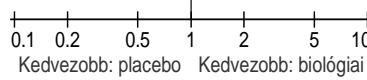
Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Etanercept 2x25 mg/kg hetente +MTX, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	2 ^{40, 134}	588	RR (M-H, véletlen)	1,75 [0,82, 3,72]
ACR50 válasz aránya	2 ^{40, 134}	588	RR (M-H, véletlen)	3,34 [0,39, 28,73]
ACR70 válasz aránya	2 ^{40, 134}	588	RR (M-H, véletlen)	2,34 [0,61, 9,01]
ACR20 válasz aránya	2 ^{40, 134}	588	RD (M-H, véletlen)	0,30 [0,05, 0,55]
ACR50 válasz aránya	2 ^{40, 134}	588	RD (M-H, véletlen)	0,28 [0,14, 0,42]
ACR70 válasz aránya	2 ^{40, 134}	588	RD (M-H, véletlen)	0,18 [0,12, 0,25]
Etanercept 2x25 mg/kg hetente biztonsági és tolerálhatósági végpontok, min. 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	2 ^{40, 134}	631	RR (M-H, véletlen)	0,41 [0,12, 1,46]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	2 ^{40, 134}	631	RR (M-H, állandó)	0,84 [0,53, 1,33]

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Hatástalanság miatti visszavonás	2 ^{40, 134}	631	RR (M-H, véletlen)	0,25 [0,06, 1,11]
Nem kívánt események gyakorisága	2 ^{40, 134}	631	RR (M-H, véletlen)	0,95 [0,82, 1,11]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	2 ^{40, 134}	631	RR (M-H, véletlen)	0,81 [0,39, 1,68]
Súlyos fertőzések gyakorisága	1 ⁴⁰	542	RR (M-H, állandó)	0,61 [0,20, 1,84]

30. Táblázat: Az infliximab vizsgálatok metaanalízisének eredményei, legalább 24 hetes követési idővel

Végpont	Bevont vizsgálatok	Bevont betegek száma	Statisztika	Hatás (95% KI)
Infliximab 3mg/kg 8 hetente +MTX, DMARD elégtelenség után, min. 24 hetes követési idővel				
ACR20 válasz aránya	4 ^{79, 80, 108, 140}	1201	RR (M-H, véletlen)	2,03 [1,41, 2,92]
ACR50 válasz aránya	4 ^{79, 80, 108, 140}	1201	RR (M-H, véletlen)	3,07 [1,79, 5,27]
ACR70 válasz aránya	3 ^{80, 108, 140}	1172	RR (M-H, véletlen)	2,97 [1,97, 4,50]
ACR20 válasz aránya	4 ^{79, 80, 108, 140}	1201	RD (M-H, véletlen)	0,28 [0,20, 0,35]
ACR50 válasz aránya	4 ^{79, 80, 108, 140}	1201	RD (M-H, véletlen)	0,21 [0,17, 0,26]
ACR70 válasz aránya	3 ^{80, 108, 140}	1172	RD (M-H, véletlen)	0,10 [0,06, 0,13]
Infliximab 3mg/kg 8 hetente biztonsági és tolerálhatósági végpontok, min. 24 hetes követési idővel				
Összes visszavonás	4 ^{79, 80, 108, 140}	1201	RR (M-H, véletlen)	0,78 [0,34, 1,78]
Nem-kívánt események miatti visszavonás	4 ^{79, 80, 108, 140}	1201	RR (M-H, állandó)	1,84 [1,03, 3,29]
Hatástalanság miatti visszavonás	4 ^{79, 80, 108, 140}	1201	RR (M-H, véletlen)	0,40 [0,14, 1,18]
Nem kívánt események gyakorisága	3 ^{79, 108, 140}	1172	RR (M-H, véletlen)	1,02 [0,97, 1,08]
Súlyos nem-kívánt események gyakorisága	3 ^{79, 80, 108, 140}	1172	RR (M-H, véletlen)	0,91 [0,64, 1,31]
Súlyos fertőzések gyakorisága	3 ^{79, 80, 108, 140}	1170	RR (M-H, állandó)	0,89 [0,35, 2,30]

31. Táblázat: A biológiai szerek + MTX hatásosságának metaanalízise ACR20 végpont alapján, DMARD elégtelenség után

Study or Subgroup	Biológiai		Kontroll		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
1.1.1 certolizumab 200mg							
Keystone 2008 RAPID1	231	393	27	199	55.5%	4.33 [3.02, 6.21]	
Smolen 2009 RAPID2	141	246	11	127	44.5%	6.62 [3.72, 11.76]	
Subtotal (95% CI)		639		326	100.0%	5.04 [3.38, 7.52]	
Total events	372		38				
Heterogeneity: Tau² = 0.03; Chi² = 1.52, df = 1 (P = 0.22); I² = 34%							
Test for overall effect: Z = 7.92 (P < 0.00001)							
1.1.3 adalimumab 40 mg 2 hetente							
Furst STAR 2003	168	318	111	318	37.9%	1.51 [1.26, 1.82]	
Keystone 2004	131	207	59	200	36.7%	2.15 [1.69, 2.72]	
Weinblatt 2003 ARMADA	45	67	9	62	25.3%	4.63 [2.47, 8.66]	
Subtotal (95% CI)		592		580	100.0%	2.24 [1.42, 3.51]	
Total events	344		179				
Heterogeneity: Tau² = 0.13; Chi² = 14.57, df = 2 (P = 0.0007); I² = 86%							
Test for overall effect: Z = 3.50 (P = 0.0005)							
1.1.4 etanercept 2x25 mg hetente							
Emery 2008 COMET	220	256	163	243	60.4%	1.28 [1.16, 1.42]	
Weinblatt 1999	42	59	8	30	39.6%	2.67 [1.44, 4.94]	
Subtotal (95% CI)		315		273	100.0%	1.75 [0.82, 3.72]	
Total events	262		171				
Heterogeneity: Tau² = 0.26; Chi² = 6.05, df = 1 (P = 0.01); I² = 83%							
Test for overall effect: Z = 1.44 (P = 0.15)							
1.1.5 infliximab 3 mg/kg 8hetente							
Maini 1998	7	15	1	14	5.5%	6.53 [0.92, 46.60]	
Maini 1999 ATTRACT	42	86	18	88	27.5%	2.39 [1.50, 3.80]	
Schiff 2008 ATTEST	98	165	46	110	33.0%	1.42 [1.10, 1.83]	
Westhovens 2006	199	360	87	363	34.0%	2.31 [1.88, 2.83]	
Subtotal (95% CI)		626		575	100.0%	2.03 [1.41, 2.92]	
Total events	346		152				
Heterogeneity: Tau² = 0.08; Chi² = 10.96, df = 3 (P = 0.01); I² = 73%							
Test for overall effect: Z = 3.82 (P = 0.0001)							
1.1.6 tocilizumab 8mg/mg							
Genovese 2008	491	805	104	415	51.2%	2.43 [2.04, 2.90]	
Smolen OPTION 2008	120	205	54	204	48.8%	2.21 [1.71, 2.86]	
Subtotal (95% CI)		1010		619	100.0%	2.36 [2.04, 2.73]	
Total events	611		158				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.37, df = 1 (P = 0.54); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 11.64 (P < 0.00001)							
1.1.7 golimumab 50mg							
Keystone 2008 GO-FORWARD	53	89	37	133	100.0%	2.14 [1.55, 2.96]	
Subtotal (95% CI)		89		133	100.0%	2.14 [1.55, 2.96]	
Total events	53		37				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 4.62 (P < 0.00001)							
							

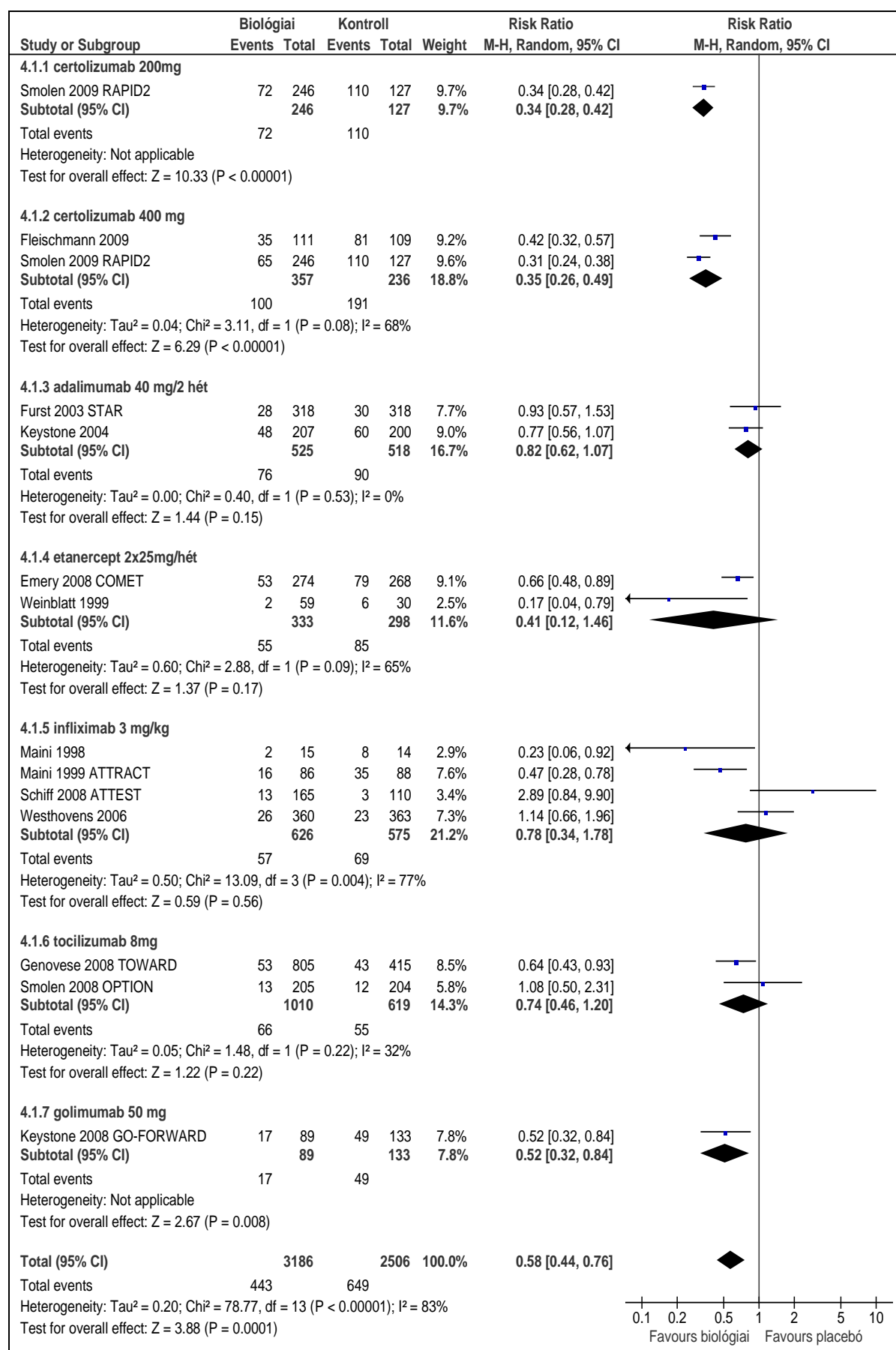
32. Táblázat A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise ACR50 végpont alapján, DMARD elégtelenség után

Study or Subgroup	Biológiai		Kontroll		Weight	Risk Ratio	Risk Ratio
	Events	Total	Events	Total		M-H, Random, 95% CI	M-H, Random, 95% CI
1.2.1 certolizumab 200mg							
Keystone 2008 RAPID1	146	393	15	199	58.4%	4.93 [2.98, 8.15]	
Smolen 2009 RAPID2	80	246	4	127	41.6%	10.33 [3.87, 27.54]	
Subtotal (95% CI)		639		326	100.0%	6.32 [3.15, 12.66]	
Total events	226		19				
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 1.78, df = 1 (P = 0.18); I² = 44%							
Test for overall effect: Z = 5.20 (P < 0.00001)							
1.2.3 adalimumab 40 mg 2 hetente							
Furst STAR 2003	92	318	36	318	37.5%	2.56 [1.80, 3.64]	
Keystone 2004	81	207	19	200	35.5%	4.12 [2.60, 6.53]	
Weinblatt 2003 ARMADA	37	67	5	62	27.0%	6.85 [2.88, 16.31]	
Subtotal (95% CI)		592		580	100.0%	3.74 [2.26, 6.19]	
Total events	210		60				
Heterogeneity: Tau² = 0.12; Chi² = 5.71, df = 2 (P = 0.06); I² = 65%							
Test for overall effect: Z = 5.12 (P < 0.00001)							
1.2.4 etanercept 2x25 mg hetente							
Emery 2008 COMET	181	256	119	243	77.7%	1.44 [1.24, 1.68]	
Weinblatt 1999	23	59	1	30	22.3%	11.69 [1.66, 82.47]	
Subtotal (95% CI)		315		273	100.0%	3.34 [0.39, 28.73]	
Total events	204		120				
Heterogeneity: Tau² = 2.01; Chi² = 5.02, df = 1 (P = 0.03); I² = 80%							
Test for overall effect: Z = 1.10 (P = 0.27)							
1.2.5 infliximab 3 mg/kg 8 hetente							
Maini 1998	6	15	0	14	6.3%	12.19 [0.75, 198.20]	
Maini 1999 ATTRACT	22	86	4	88	23.0%	5.63 [2.02, 15.66]	
Schiff 2008 ATTEST	61	165	22	110	34.8%	1.85 [1.21, 2.82]	
Westhovens 2006	110	360	33	363	35.9%	3.36 [2.34, 4.82]	
Subtotal (95% CI)		626		575	100.0%	3.07 [1.79, 5.27]	
Total events	199		59				
Heterogeneity: Tau² = 0.15; Chi² = 7.70, df = 3 (P = 0.05); I² = 61%							
Test for overall effect: Z = 4.07 (P < 0.0001)							
1.2.6 tocilizumab 8mg							
Genovese 2008 TOWARD	306	805	37	415	51.2%	4.26 [3.10, 5.87]	
Smolen OPTION 2008	90	205	22	204	48.8%	4.07 [2.66, 6.22]	
Subtotal (95% CI)		1010		619	100.0%	4.19 [3.25, 5.41]	
Total events	396		59				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.03, df = 1 (P = 0.86); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 11.00 (P < 0.00001)							
1.2.7 golimumab 50mg							
Keystone 2008 GO-FORWARD	33	89	18	133	100.0%	2.74 [1.65, 4.55]	
Subtotal (95% CI)		89		133	100.0%	2.74 [1.65, 4.55]	
Total events	33		18				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 3.89 (P < 0.0001)							

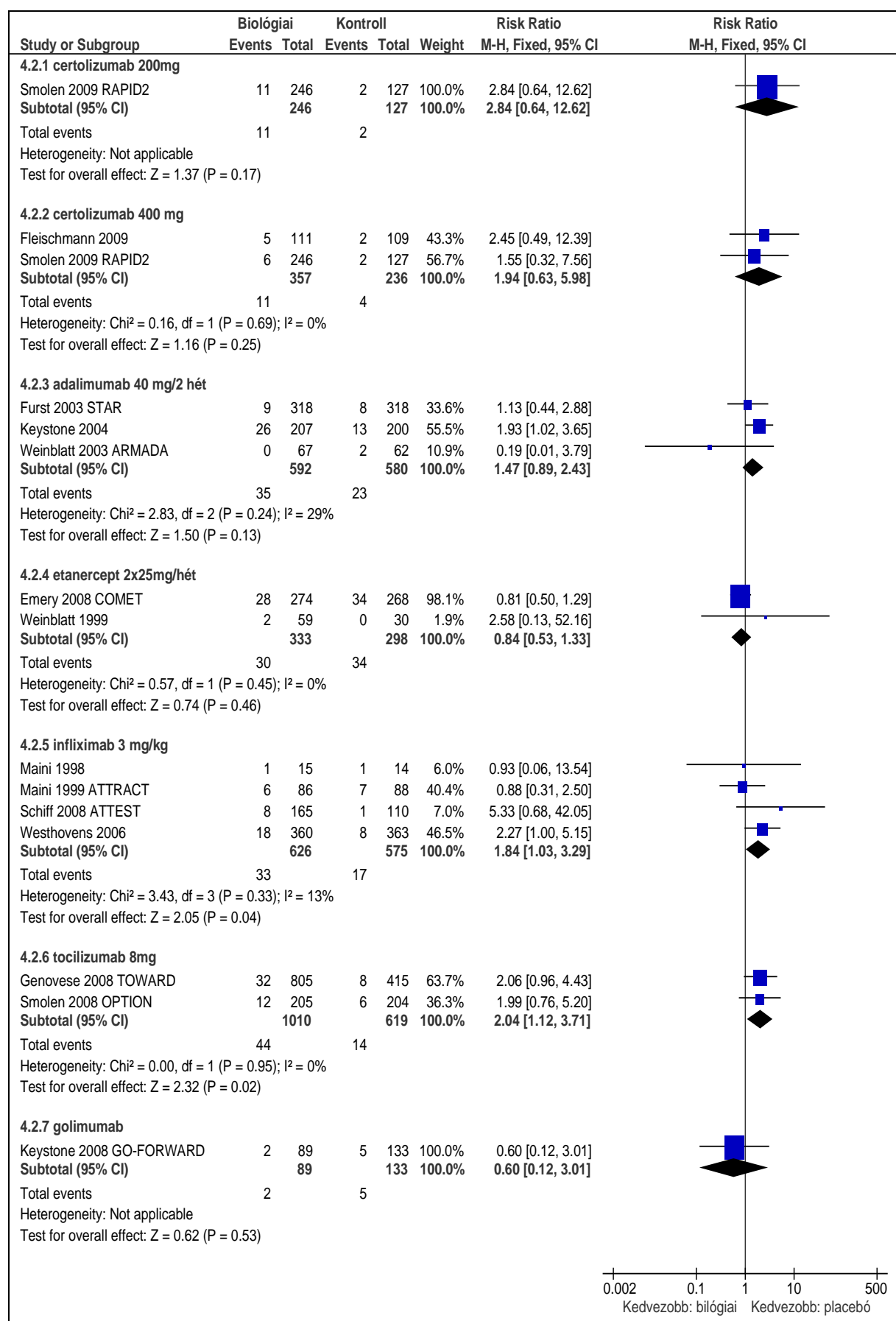
33. Táblázat: A biológiai szerek+ MTX hatásosságának metaanalízise ACR70 végpont alapján, DMARD elégtelenség után

Study or Subgroup	Biológiai		Kontroll		Weight	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI	Risk Ratio M-H, Random, 95% CI
	Events	Total	Events	Total			
1.3.1 certolizumab 200mg							
Keystone 2008 RAPID1	84	393	6	199	68.5%	7.09 [3.15, 15.94]	
Smolen 2009 RAPID2	39	246	1	127	31.5%	20.13 [2.80, 144.86]	
Subtotal (95% CI)		639		326	100.0%	8.24 [3.89, 17.44]	
Total events	123		7				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.97, df = 1 (P = 0.33); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 5.51 (P < 0.00001)							
1.3.3 adalimumab 40 mg 2 hetente							
Furst STAR 2003	47	318	11	318	38.8%	4.27 [2.26, 8.09]	
Keystone 2004	43	207	5	200	33.3%	8.31 [3.36, 20.55]	
Weinblatt 2003 ARMADA	18	67	3	62	28.0%	5.55 [1.72, 17.93]	
Subtotal (95% CI)		592		580	100.0%	5.36 [3.33, 8.64]	
Total events	108		19				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.41, df = 2 (P = 0.49); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 6.91 (P < 0.00001)							
1.3.4 etanercept 2x25 mg hetente							
Emery 2008 COMET	124	256	69	243	82.3%	1.71 [1.35, 2.16]	
Weinblatt 1999	9	59	0	30	17.7%	9.82 [0.59, 163.15]	
Subtotal (95% CI)		315		273	100.0%	2.34 [0.61, 9.01]	
Total events	133		69				
Heterogeneity: Tau² = 0.56; Chi² = 1.54, df = 1 (P = 0.21); I² = 35%							
Test for overall effect: Z = 1.24 (P = 0.22)							
1.3.5 infliximab 3 mg/kg 8 hetente							
Maini 1999 ATTRACT	7	86	0	88	10.7%	15.34 [0.89, 264.59]	
Schiff 2008 ATTEST	40	165	10	110	43.5%	2.67 [1.39, 5.11]	
Westhovens 2006	48	360	16	363	45.7%	3.02 [1.75, 5.23]	
Subtotal (95% CI)		611		561	100.0%	2.97 [1.97, 4.50]	
Total events	95		26				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 1.42, df = 2 (P = 0.49); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 5.16 (P < 0.00001)							
1.3.6 tocilizumab 8mg							
Genovese 2008 TOWARD	169	805	12	415	56.1%	7.26 [4.09, 12.88]	
Smolen OPTION 2008	45	205	4	204	43.9%	11.20 [4.10, 30.56]	
Subtotal (95% CI)		1010		619	100.0%	8.08 [4.91, 13.29]	
Total events	214		16				
Heterogeneity: Tau² = 0.00; Chi² = 0.54, df = 1 (P = 0.46); I² = 0%							
Test for overall effect: Z = 8.22 (P < 0.00001)							
1.3.8 golimumab 50mg							
Keystone 2008 GO-FORWARD	18	89	7	133	100.0%	3.84 [1.67, 8.82]	
Subtotal (95% CI)		89		133	100.0%	3.84 [1.67, 8.82]	
Total events	18		7				
Heterogeneity: Not applicable							
Test for overall effect: Z = 3.18 (P = 0.001)							
						0.005 0.1 1 10 200	
						Kedvezobb: placebo Kedvezobb: biológiai	

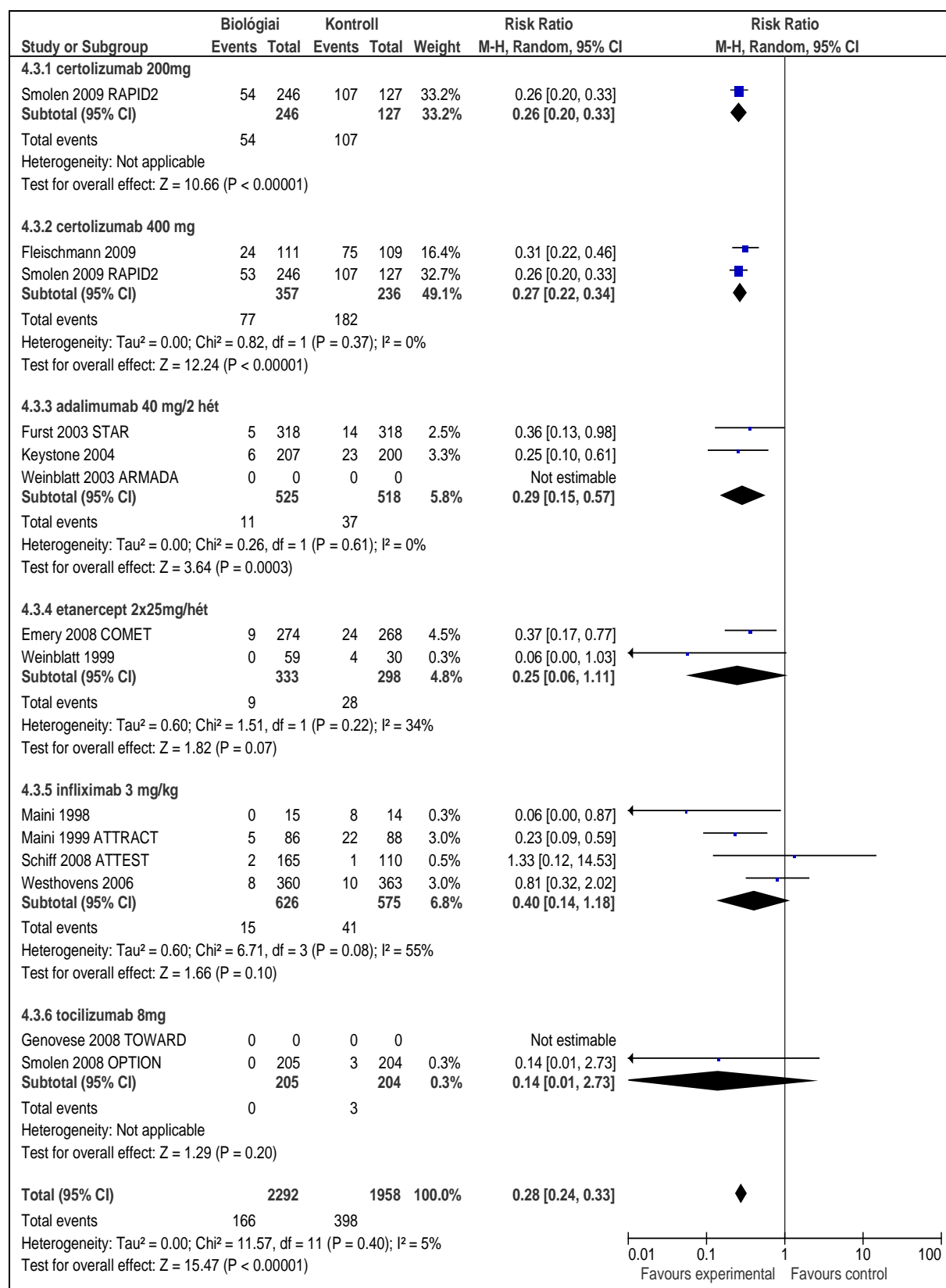
34. Táblázat Összes visszavonás



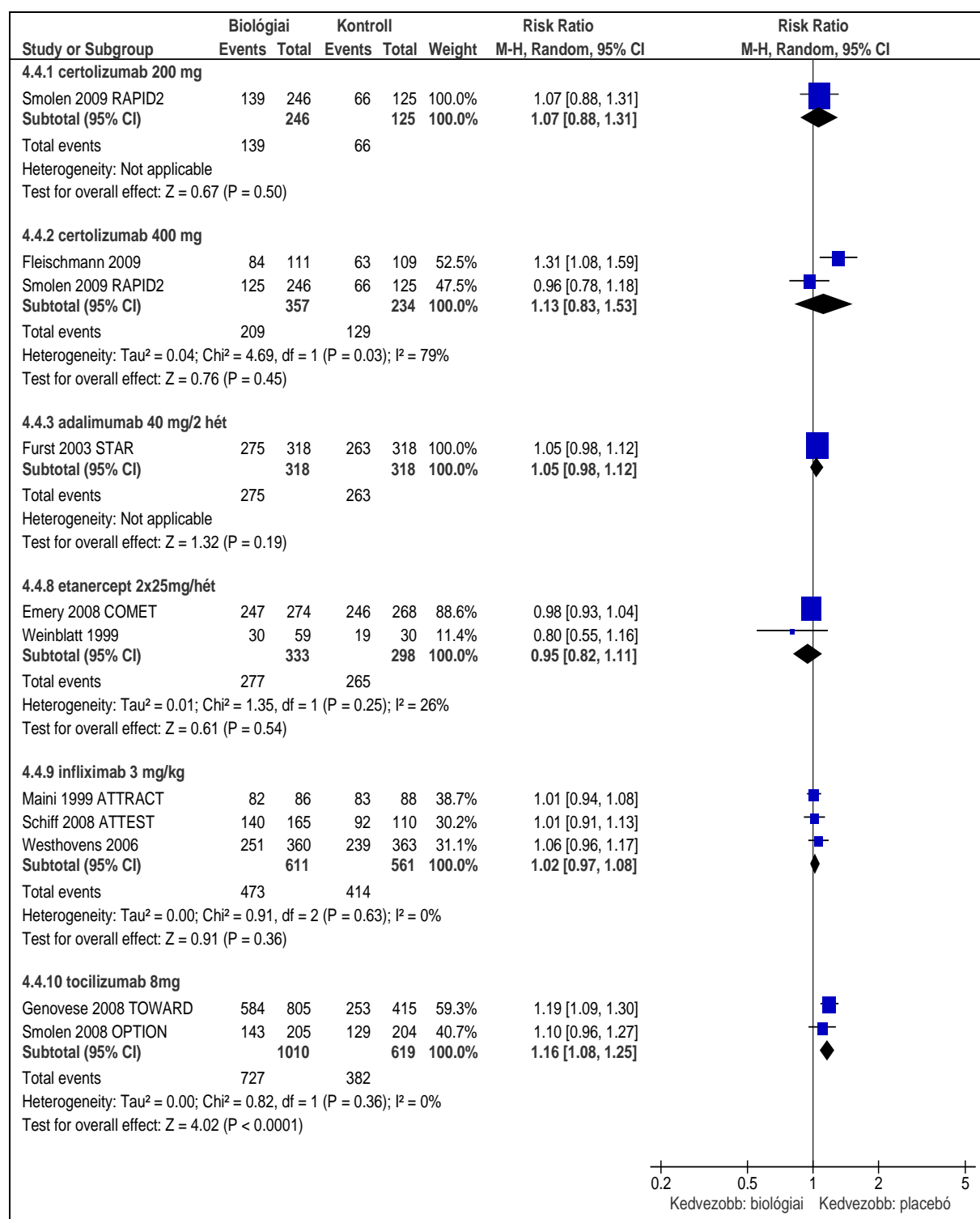
35. Táblázat Nem-kívánt esemény miatti visszavonás



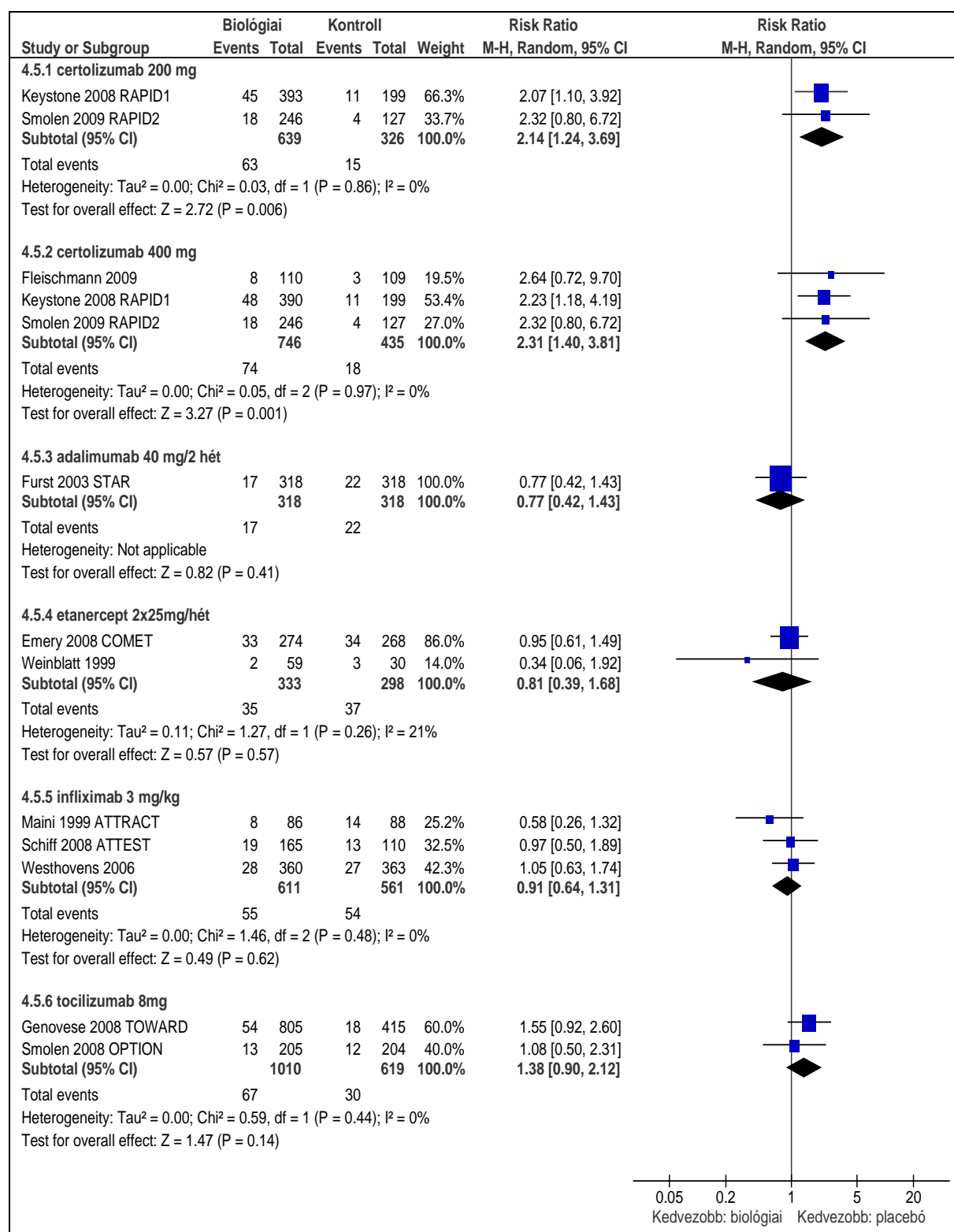
36. Táblázat Hatástalanság miatti visszavonás



37. Táblázat Nem-kívánt események gyakorisága

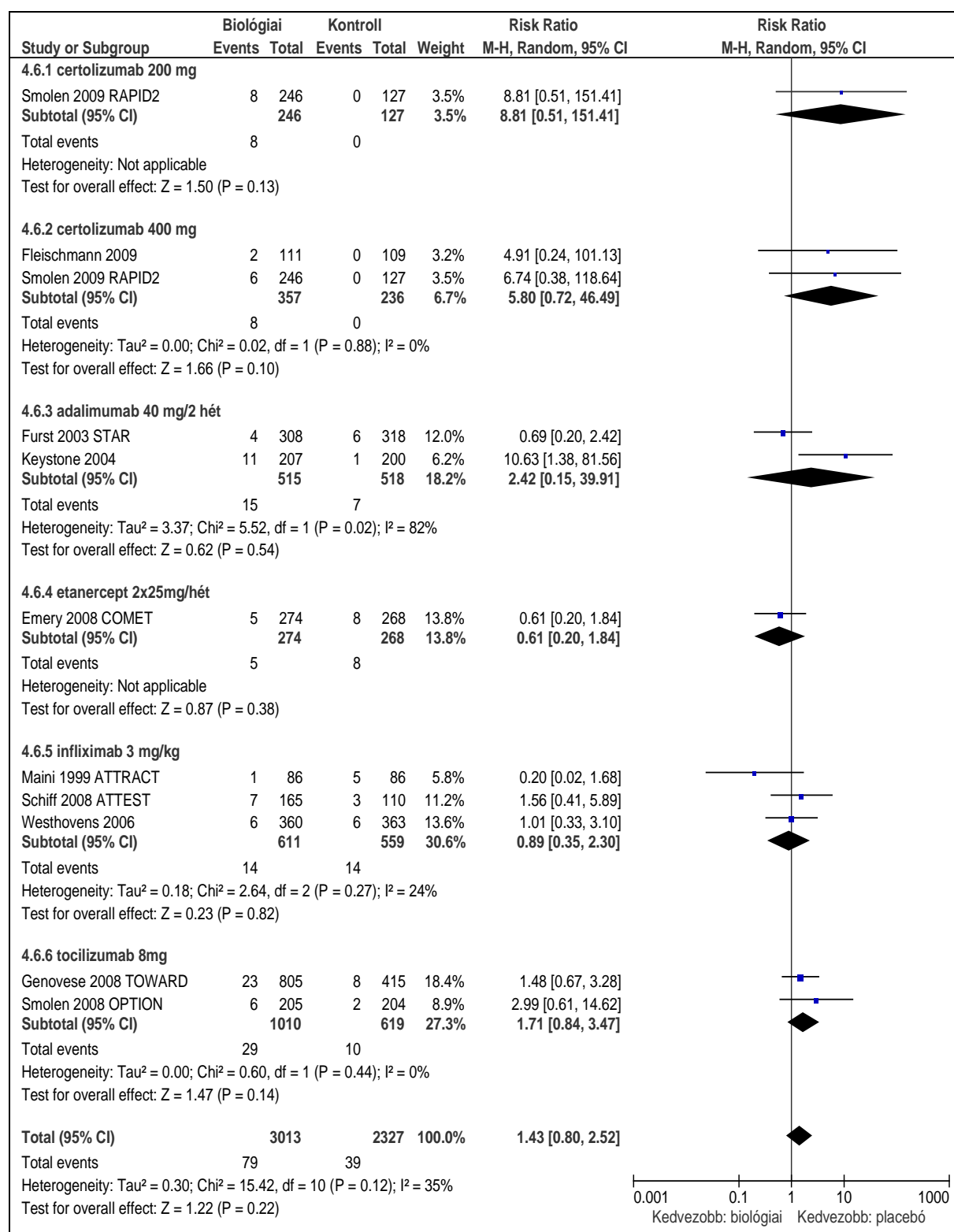


38. Táblázat Súlyos nem-kívánt események gyakorisága*



* Az eltérő vizsgálat-tervezés miatt a különböző hatóanyagok összehasonlítása alapos mérlegelést kíván. Ennek hatásait külön fejezetben vizsgáltuk: 5.2.5 Fejezet

39. Táblázat Súlyos fertőzések gyakorisága



* Az eltérő vizsgálat-tervezés miatt a különböző hatóanyagok összehasonlítása alapos mérlegelést kíván. Ennek hatásait külön fejezetben vizsgáltuk: 5.2.5 Fejezet

10.13 A közgazdasági elemzések keresési stratégiája

Adatbázis, keresőmotor	Keresési stratégia	Találatok/értékelhető
MEDLINE – PubMed http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed	#Rheumatoid arthritis AND #Cost OR #Cost-benefit OR #Cost-utility OR #Economic AND # certolizumab OR # adalimumab OR # etanercept OR #infliximab OR #tocilizumab OR #golimumab <u>Időtáv:</u> 2005,07,31 - 2009,09,10. Angol nyelvű	89/12
NICE http://www.nice.org.uk/	#certolizumab #adalimumab OR #etanercept OR #infliximab #tocilizumab #golimumab Limit: Health Technology Assessment	Certolizumab pegol:23/0 Adalimumab, etanercept, infliximab: 176/1 Tocilizumab 6/0 Golimumab: 5/0
Centre for Reviews and Dissemination (http://www.crd.york.ac.uk/crdweb/)	#certolizumab	6/0
EULAR	#certolizumab	20/0
ISPOR	#certolizumab	1/0

10.14 Az egészség-gazdaságtani szakirodalmi keresés során beválogatásra ill. kizárásra került hivatkozások, Medline keresés

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
1.	Medico-economic evaluation of infliximab in rheumatoid arthritis--prospective French study of a cohort of 635 patients monitored for two years. Sany J, Cohen JD, Combescure C, Bozonnat MC, Roch-Bras F, Lafon G, Daurès JP. Rheumatology (Oxford). 2009 Jul 20.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
2.	Biologic therapy for rheumatoid arthritis: clinical efficacy and predictors of response. Gibbons LJ, Hyrich KL. BioDrugs. 2009;23(2):111-24. doi: 10.2165/00063030-200923020-00004. Review.	Kizárva/review
3.	Real-world anti-tumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: cost-effectiveness based on number needed to treat to improve health assessment questionnaire. Barra L, Pope JE, Payne M. J Rheumatol. 2009 Jul;36(7):1421-8. Epub 2009 Jun 1.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
4.	Differences in annual medication costs and rates of dosage increase between tumor necrosis factor-antagonist therapies for rheumatoid arthritis in a managed care population. Ollendorf DA, Klingman D, Hazard E, Ray S. Clin Ther. 2009 Apr;31(4):825-35.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
5.	New tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis: are there benefits from extending choice? Scott DL, Cope A. Ann Rheum Dis. 2009 Jun;68(6):767-9. No abstract available.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
6.	Trends in RA patients' adherence to subcutaneous anti-TNF therapies and costs. Borah BJ, Huang X, Zarotsky V, Globe D. Curr Med Res Opin. 2009 May 8. [Epub ahead of print]	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
7.	Tocilizumab: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Oldfield V, Dhillon S, Plosker GL. Drugs. 2009;69(5):609-32. doi: 10.2165/00003495-200969050-00007. Review.	Kizárva/review
8.	Perceived work ability, quality of life, and fatigue in patients with rheumatoid arthritis after a 6-month course of TNF inhibitors: prospective intervention study and partial economic evaluation. Hoving JL, Bartelds GM, Sluiter JK, Sadiraj K, Groot I, Lems WF, Dijkmans BA, Wijbrandts CA, Tak PP, Nurmohamed MT,	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	Voskuyl AE, Frings-Dresen MH. Scand J Rheumatol. 2009 Apr 1:1-5. [Epub ahead of print]	
9.	Changing patterns of tumor necrosis factor inhibitor use in 9074 patients with rheumatoid arthritis. Yazici Y, Krasnokutsky S, Barnes JP, Hines PL, Wang J, Rosenblatt L. J Rheumatol. 2009 May;36(5):907-13. Epub 2009 Mar 30.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
10.	Cost-utility analysis of treatment strategies in patients with recent-onset rheumatoid arthritis. van den Hout WB, Goekoop-Ruiterman YP, Allaart CF, de Vries-Bouwstra JK, Hazes JM, Kerstens PJ, van Zeven D, Hulsmans HM, de Jonge-Bok JM, de Sonnaville PB, Dijkmans BA, Breedveld FC. Arthritis Rheum. 2009 Mar 15;61(3):291-9.	Beválogatva
11.	Workplace impacts of anti-TNF therapies in rheumatoid arthritis: review of the literature. Birnbaum H, Shi L, Pike C, Kaufman R, Sun P, Cifaldi M. Expert Opin Pharmacother. 2009 Feb;10(2):255-69. Review.	Kizárva / review
12.	Cost-effectiveness of infliximab in the treatment of rheumatoid arthritis in clinical practice. Virkki LM, Kontinen YT, Peltomaa R, Suontama K, Saario R, Immonen K, Jäntti J, Tuomiranta T, Nykänen P, Hämeenkorpi R, Heikkilä S, Isomäki P, Nordström D. Clin Exp Rheumatol. 2008 Nov-Dec;26(6):1059-66.	Beválogatva
13.	Categorization of infliximab dose changes and healthcare utilization and expenditures for patients with rheumatoid arthritis in commercially insured and Medicare-eligible populations. Nair KV, Tang B, Van Den Bos J, Zhang V, Saseen JJ, Naim A, Rahman M. Curr Med Res Opin. 2009 Feb;25(2):303-14.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
14.	COMET results are not stellar. James M, Cleland L. Lancet. 2008 Nov 22;372(9652):1807-8; author reply 1808. No abstract available.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
15.	Treatment of rheumatoid arthritis with anti-TNF-alpha agents: a reappraisal. Caporali R, Pallavicini FB, Filippini M, Gorla R, Marchesoni A, Favalli EG, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Montecucco C. Autoimmun Rev. 2009 Jan;8(3):274-80. Epub 2008 Nov 17. Review.	Kizárva / review
16.	Cost-effectiveness of sequential therapy with tumor necrosis factor antagonists in early rheumatoid arthritis. Davies A, Cifaldi MA,	Beválogatva

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	Segurado OG, Weisman MH. J Rheumatol. 2009 Jan;36(1):16-26.	
17.	Budget impact model of rituximab after failure of one or more TNFalpha inhibitor therapies in the treatment of rheumatoid arthritis. Launois R, Payet S, Saidenberg-Kermanac'h N, Francesconi C, França LR, Boissier MC. Joint Bone Spine. 2008 Dec;75(6):688-95. Epub 2008 Oct 31.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
18.	Effect of the early use of the anti-tumor necrosis factor adalimumab on the prevention of job loss in patients with early rheumatoid arthritis. Bejarano V, Quinn M, Conaghan PG, Reece R, Keenan AM, Walker D, Gough A, Green M, McGonagle D, Adebajo A, Jarrett S, Doherty S, Hordon L, Melsom R, Unnebrink K, Kupper H, Emery P; Yorkshire Early Arthritis Register Consortium. Arthritis Rheum. 2008 Oct 15;59(10):1467-74.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
19.	Compliance with biologic therapies for rheumatoid arthritis: do patient out-of-pocket payments matter? Curkendall S, Patel V, Gleeson M, Campbell RS, Zagari M, Dubois R. Arthritis Rheum. 2008 Oct 15;59(10):1519-26.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
20.	Treatment persistence with adalimumab, etanercept, or infliximab in combination with methotrexate and the effects on health care costs in patients with rheumatoid arthritis. Tang B, Rahman M, Waters HC, Callegari P. Clin Ther. 2008 Jul;30(7):1375-84.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
21.	Rate and causes of infliximab discontinuation in patients with rheumatoid arthritis in a private clinical practice. Bertoli AM, Strusberg I, Baravalle M, Betelu Z, Calás D, Morales L, Strusberg AM. J Clin Rheumatol. 2008 Dec;14(6):313-7.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
22.	Short-term influence of adalimumab on work productivity outcomes in patients with rheumatoid arthritis. Zhang W, Bansback N, Guh D, Li X, Nosyk B, Marra CA, Anis AH. J Rheumatol. 2008 Sep;35(9):1729-36.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
23.	Pharmacogenetics of etanercept in rheumatoid arthritis. Danila MI, Hughes LB, Bridges SL. Pharmacogenomics. 2008 Aug;9(8):1011-5. Review.	Kizárva / review
24.	Tumor necrosis factor alpha inhibitors, methotrexate or both? An inquiry into the formal evidence for when they are to be used in rheumatoid arthritis. Yazici Y, Yazici H. Clin Exp	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	Rheumatol. 2008 May-Jun;26(3):449-52.	
25.	Retrospective claims data analysis of dosage adjustment patterns of TNF antagonists among patients with rheumatoid arthritis. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Curr Med Res Opin. 2008 Aug;24(8):2229-40.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
26.	Anti-tumor necrosis factor therapy: 6 year experience of a single center in northern Israel and possible impact of health policy on results. Braun-Moscovici Y, Markovits D, Rozin A, Toledano K, Nahir AM, Balbir-Gurman A. Isr Med Assoc J. 2008 Apr;10(4):277-81.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
27.	N-of-1 trials of expensive biological therapies: a third way? Kravitz RL, Duan N, White RH. Arch Intern Med. 2008 May 26;168(10):1030-3.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
28.	Changing patterns of medication use in patients with rheumatoid arthritis in a Medicaid population. Grijalva CG, Chung CP, Stein CM, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Rheumatology (Oxford). 2008 Jul;47(7):1061-4.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
29.	The blockade of IL-6 signaling in rational drug design. Adachi Y, Yoshio-Hoshino N, Nishimoto N. Curr Pharm Des. 2008;14(12):1217-24. Review.	Kizárva / review
30.	A systematic review of infliximab in the treatment of early rheumatoid arthritis. Du Pan SM, Gabay C, Finckh A. Ther Clin Risk Manag. 2007 Oct;3(5):905-11.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
31.	Biologic drugs for rheumatoid arthritis in the Medicare program: a cost-effectiveness analysis. Wailoo AJ, Bansback N, Brennan A, Michaud K, Nixon RM, Wolfe F. Arthritis Rheum. 2008 Apr;58(4):939-46.	Beválogatva
32.	Pattern of use, economic burden and vial optimization of infliximab for rheumatoid arthritis in Italy. Favalli EG, Marchesoni A, Colombo GL, Sinigaglia L. Clin Exp Rheumatol. 2008 Jan-Feb;26(1):45-51.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
33.	Personal and economic burden of late-stage rheumatoid arthritis among patients treated with adalimumab: an evaluation from a patient's perspective. Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, Cifaldi MA, Kupper H, von der Schulenburg JM. Rheumatology (Oxford). 2008 Feb;47(2):188-93. Epub 2008 Jan 3.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
34.	The effectiveness and medication costs of three anti-tumour necrosis factor alpha agents in the treatment of rheumatoid arthritis from prospective clinical practice data. Kievit W, Adang EM,	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	Fransen J, Kuper HH, van de Laar MA, Jansen TL, De Gendt CM, De Rooij DJ, Brus HL, Van Oijen PC, Van Riel PC. Ann Rheum Dis. 2008 Sep;67(9):1229-34. Epub 2008 Jan 3.	
35.	The burden of rheumatoid arthritis and access to treatment: uptake of new therapies. Jönsson B, Kobelt G, Smolen J. Eur J Health Econ. 2008 Jan;8 Suppl 2:S61-86.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
36.	Infliximab dosage and infusion frequency in clinical practice: experiences in the Stockholm biologics registry STURE. van Vollenhoven RF, Klareskog L. Scand J Rheumatol. 2007 Nov-Dec;36(6):418-23.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
37.	Early rheumatoid arthritis in a patient with Sjögren's syndrome and pulmonary nodular amyloidosis: clinical implication of early limited use of infliximab. Mori S, Koga Y, Imamura F, Cho I, Sugimoto M. Mod Rheumatol. 2007;17(6):500-6. Epub 2007 Dec 20.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
38.	Maintaining and optimising anti-TNF therapy. Somerville M. Musculoskeletal Care. 2007 Dec;5 Suppl 1:1-17.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
39.	Could toll-like receptors provide a missing link in chronic inflammation in rheumatoid arthritis? Lessons from a study on human rheumatoid tissue. Sacre SM, Drexler SK, Andreaskos E, Feldmann M, Brennan FM, Foxwell BM. Ann Rheum Dis. 2007 Nov;66 Suppl 3:iii81-6. Review.	Kizárva / review
40.	The cost-effectiveness of etanercept and infliximab for the treatment of patients with psoriatic arthritis. Bravo Vergel Y, Hawkins NS, Claxton K, Asseburg C, Palmer S, Woolacott N, Bruce IN, Sculpher MJ. Rheumatology (Oxford). 2007 Nov;46(11):1729-35.	Kizárva – nem RA-t vizsgál
41.	Assessment of adherence to and persistence on disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) in patients with rheumatoid arthritis. Grijalva CG, Chung CP, Arbogast PG, Stein CM, Mitchel EF Jr, Griffin MR. Med Care. 2007 Oct;45(10 Supl 2):S66-76.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
42.	Juvenile idiopathic arthritis: therapies in the 21st century. Haines KA. Bull NYU Hosp Jt Dis. 2007;65(3):205-11. Review.	Kizárva / nem RA-t vizsgál
43.	Improvement and longterm maintenance of quality of life during treatment with adalimumab in severe rheumatoid arthritis. Mittendorf T, Dietz B, Sterz R, Kupper H, Cifaldi MA, von der Schulenburg JM. J Rheumatol. 2007 Dec;34(12):2343-50. Epub 2007 Oct 1.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
44.	Impact of etanercept on the costs of rheumatoid arthritis (RA): results from a French observational study. Juillard-Condat B, Constantin A, Cambon-Thomsen A, Bourrel R, Taboulet F. Joint Bone Spine. 2008 Jan;75(1):25-8. Epub 2007 Aug 27.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
45.	Cost of care for patients with rheumatoid arthritis receiving TNF-antagonist therapy using claims data. Wu E, Chen L, Birnbaum H, Yang E, Cifaldi M. Curr Med Res Opin. 2007 Aug;23(8):1749-59.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
46.	Modelling the cost effectiveness of TNF-alpha antagonists in the management of rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Registry. Brennan A, Bansback N, Nixon R, Madan J, Harrison M, Watson K, Symmons D. Rheumatology (Oxford). 2007 Aug;46(8):1345-54. Epub 2007 Jun 11.	Beválogatva
47.	Etanercept: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. Dhillon S, Lyseng-Williamson KA, Scott LJ. Drugs. 2007;67(8):1211-41. Review. Erratum in: Drugs. 2007;67(13):1849.	Kizárva / review
48.	TNF-alpha antagonists and the prevention of hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease. Suissa S, Ernst P, Hudson M. Pulm Pharmacol Ther. 2008;21(1):234-8. Epub 2007 Apr 11.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
49.	Not all "quality-adjusted life years" are equal. Marra CA, Marion SA, Guh DP, Najafzadeh M, Wolfe F, Esdaile JM, Clarke AE, Gignac MA, Anis AH. J Clin Epidemiol. 2007 Jun;60(6):616-24. Epub 2006 Dec 22.	Beválogatva
50.	Quality of life and economic impact of switching from established infliximab therapy to adalimumab in patients with rheumatoid arthritis. Walsh CA, Minnock P, Slattery C, Kennedy N, Pang F, Veale DJ, Bresnihan B, FitzGerald O. Rheumatology (Oxford). 2007 Jul;46(7):1148-52. Epub 2007 May 3.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
51.	Tumor necrosis factor inhibitors for the treatment of asthma. Kim J, Remick DG. Curr Allergy Asthma Rep. 2007 May;7(2):151-6. Review.	Kizárva / review
52.	Immune-mediated inflammatory diseases (IMiDs) and biologic therapy: a medical revolution. Kuek A, Hazleman BL, Ostör AJ. Postgrad Med J. 2007 Apr;83(978):251-60. Review.	Kizárva / review
53.	Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. Curtis JR, Patkar N, Xie A, Martin C, Allison JJ, Saag M, Shatin D, Saag KG. Arthritis Rheum. 2007 Apr;56(4):1125-	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	33.	
54.	The comparative safety and effectiveness of TNF-alpha antagonists [corrected] Solomon DH. J Manag Care Pharm. 2007 Jan;13(1 Suppl):S7-18. Review. Erratum in: J Manag Care Pharm. 2007 Apr;13(3):292.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
55.	The funding and use of high-cost medicines in Australia: the example of anti-rheumatic biological medicines. Lu CY, Williams KM, Day RO. Aust New Zealand Health Policy. 2007 Mar 1;4:2.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
56.	Confirmation of administrative claims-identified opportunistic infections and other serious potential adverse events associated with tumor necrosis factor alpha antagonists and disease-modifying antirheumatic drugs. Curtis JR, Martin C, Saag KG, Patkar NM, Kramer J, Shatin D, Allison J, Braun MM. Arthritis Rheum. 2007 Mar 15;57(2):343-6. No abstract available.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
57.	Administration of infliximab in general practitioners' offices is safe. Stuby U, Biesenbach G, Pieringer H. Clin Rheumatol. 2007 Nov;26(11):1863-6. Epub 2007 Feb 24.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
58.	Safety of etanercept therapy in rheumatoid patients undergoing surgery: preliminary report. Corrao S, Pistone G, Arnone S, Calvo L, Scaglione R, Licata G. Clin Rheumatol. 2007 Sep;26(9):1513-5. Epub 2007 Jan 17.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
59.	Tumour necrosis factor inhibitors--what we need to know. Hasan U. N Z Med J. 2006 Dec 1;119(1246):U2336. Review.	Kizárva / review
60.	Why are only 50% of courses of anti-tumor necrosis factor agents continued for only 2 years in some settings? Need for longterm observations in standard care to complement clinical trials. Pincus T, Yazici Y, van Vollenhoven R. J Rheumatol. 2006 Dec;33(12):2372-5. No abstract available.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
61.	Cost effectiveness of tumour necrosis factor-alpha inhibitors as first-line agents in rheumatoid arthritis. Spalding JR, Hay J. Pharmacoeconomics. 2006;24(12):1221-32.	Beválogatva
62.	Cost-effectiveness of biologic agents for treatment of autoimmune disorders: structured review of the literature. Fleurence R, Spackman E. J Rheumatol. 2006 Nov;33(11):2124-31. Review.	Kizárva / review
63.	Can remission be maintained with or without further drug therapy in rheumatoid arthritis? Saleem B, Nizam S, Emery P. Clin Exp Rheumatol. 2006 Nov-Dec;24(6 Suppl 43):S-33-6. Review.	Kizárva / review

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
64.	A randomized, controlled study of a single intra-articular injection of etanercept or glucocorticosteroids in patients with rheumatoid arthritis. Bliddal H, Terslev L, Qvistgaard E, Konig M, Holm CC, Rogind H, Boesen M, Danneskiold-Samsøe B, Torp-Pedersen S. Scand J Rheumatol. 2006 Sep-Oct;35(5):341-5.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
65.	A systematic review of the effectiveness of adalimumab, etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis in adults and an economic evaluation of their cost-effectiveness. Chen YF, Jobanputra P, Barton P, Jowett S, Bryan S, Clark W, Fry-Smith A, Burls A. Health Technol Assess. 2006 Nov;10(42):iii-iv, xi-xiii, 1-229. Review.	Beválogatva
66.	Adalimumab: a review of its use in adult patients with rheumatoid arthritis. Cvetković RS, Scott LJ. BioDrugs. 2006;20(5):293-311. Review.	Kizárva / review
67.	Comparison of costs associated with the use of etanercept, infliximab, and adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. Bullano MF, McNeeley BJ, Yu YF, Quimbo R, Burawski LP, Yu EB, Woolley JM. Manag Care Interface. 2006 Sep;19(9):47-53.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
68.	Retention rates of tumor necrosis factor blockers in daily practice in 770 rheumatic patients. Duclos M, Gossec L, Ruyssen-Witrand A, Salliot C, Luc M, Guignard S, Dougados M. J Rheumatol. 2006 Dec;33(12):2433-8. Epub 2006 Oct 1.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
69.	Review of eight pharmacoeconomic studies of the value of biologic DMARDs (adalimumab, etanercept, and infliximab) in the management of rheumatoid arthritis. Doan QV, Chiou CF, Dubois RW. J Manag Care Pharm. 2006 Sep;12(7):555-69. Review.	Kizárva / review
70.	Use of biologics in rheumatoid arthritis: where are we going? Pucino F Jr, Harbus PT, Goldbach-Mansky R. Am J Health Syst Pharm. 2006 Sep 15;63(18 Suppl 4):S19-41. Review.	Kizárva / review
71.	A comparison between integrating clinical practice setting and randomized controlled trial setting into economic evaluation models of therapeutics. Farahani P, Levine M, Goeree R. J Eval Clin Pract. 2006 Aug;12(4):463-70.	Beválogatva
72.	Etanercept or infliximab: the patient's considerations. Sherrick RC. Arch Intern Med. 2006 Jul 10;166(13):1418; author reply 1418. No abstract available.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
73.	Formatted anti-tumor necrosis factor alpha VHH	Kizárva - nem

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	proteins derived from camelids show superior potency and targeting to inflamed joints in a murine model of collagen-induced arthritis. Coppieters K, Dreier T, Silence K, de Haard H, Lauwereys M, Casteels P, Beirnaert E, Jonckheere H, Van de Wiele C, Staelens L, Hostens J, Revets H, Remaut E, Elewaut D, Rottiers P. Arthritis Rheum. 2006 Jun;54(6):1856-66.	költség/QALY-t vizsgál
74.	Modeling and cost-effectiveness analysis of etanercept in adults with rheumatoid arthritis in Japan: a preliminary analysis. Tanno M, Nakamura I, Ito K, Tanaka H, Ohta H, Kobayashi M, Tachihara A, Nagashima M, Yoshino S, Nakajima A. Mod Rheumatol. 2006;16(2):77-84.	Beválogatva
75.	Spotlight on infliximab in Crohn disease and rheumatoid arthritis. Siddiqui MA, Scott LJ. BioDrugs. 2006;20(1):67-70.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
76.	Treatment for rheumatic disorders. Tindall EA, Fox DA. N Engl J Med. 2006 Mar 23;354(12):1322-3. No abstract available.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
77.	The yin and yang of tumor necrosis factor inhibitors. Calabrese L. Cleve Clin J Med. 2006 Mar;73(3):251-6. Review.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
78.	Access to tumour necrosis factor inhibitors for rheumatoid arthritis treatment under the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme: are we on target? Lu CY, Williams KM, Day RO. Intern Med J. 2006 Jan;36(1):19-27.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
79.	Medicare coverage of tumor necrosis factor alpha inhibitors as an influence on physicians' prescribing behavior. DeWitt EM, Glick HA, Albert DA, Joffe MM, Wolfe F. Arch Intern Med. 2006 Jan 9;166(1):57-63. Erratum in: Arch Intern Med. 2006 May 8;166(9):954.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
80.	Pharmacoeconomic study of patients with chronic inflammatory joint disease before and during infliximab treatment. Laas K, Peltomaa R, Kautiainen H, Puolakka K, Leirisalo-Repo M. Ann Rheum Dis. 2006 Jul;65(7):924-8. Epub 2005 Dec 8.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
81.	Towards an epidemiology of rheumatoid arthritis outcome with respect to treatment: randomized controlled trials overestimate treatment response and effectiveness. Wolfe F, Michaud K. Rheumatology (Oxford). 2005 Dec;44 Suppl 4:iv18-iv22.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
82.	Dose intensification with infliximab in patients with rheumatoid arthritis. Berger A, Edelsberg J, Li TT, Maclean JR, Oster G. Ann Pharmacother.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál

No.	Hivatkozások	Beválogatás/Kizárás oka
	2005 Dec;39(12):2021-5. Epub 2005 Nov 15.	
83.	TNF inhibitors for inflammatory arthritis in New Zealand. Grainger R, Harrison A. N Z Med J. 2005 Oct 28;118(1224):U1706.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
84.	Nesiritide--not verified. April PA. N Engl J Med. 2005 Oct 6;353(14):1525-7; author reply 1525-7. No abstract available.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
85.	Analytic choices in economic models of treatments for rheumatoid arthritis: What makes a difference? Drummond MF, Barbieri M, Wong JB. Med Decis Making. 2005 Sep-Oct;25(5):520-33.	Kizárva – review
86.	Leflunomide: new indication. In psoriatic rheumatism: too many risks, too little efficacy. [No authors listed] Prescrire Int. 2005 Aug;14(78):123-6.	Kizárva – nem RA-t vizsgál
87.	Rheumatologists' judgements about the efficacy of anti-TNF therapy in two neighbouring regions. Kee F, Sheehy N, O'Hare L, Bane C, Bell A, Dempster M, FitzGerald O. Rheumatology (Oxford). 2005 Nov;44(11):1407-13. Epub 2005 Jul 19.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
88.	Impact of medical practices on the costs of management of rheumatoid arthritis by anti-TNFalpha biological therapy in France. Fautrel B, Woronoff-Lemsi MC, Ethgen M, Fein E, Monnet P, Sibilia J, Wendling D. Joint Bone Spine. 2005 Dec;72(6):550-6.	Kizárva - nem költség/QALY-t vizsgál
89.	Cost effectiveness of etanercept (Enbrel) in combination with methotrexate in the treatment of active rheumatoid arthritis based on the TEMPO trial. Kobelt G, Lindgren P, Singh A, Klareskog L. Ann Rheum Dis. 2005 Aug;64(8):1174-9. Epub 2005 Feb 11.	Beválogatva